Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

DAS VERHALTEN VON SERUMENZYMEN, STOFFWECHSELPARAMETERN UND BLUTGASANALYSE BEIM MEERSCHWEINCHEN NACH APPLIKATION EINES ISOLIERTEN SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS UND SEINER THERAPIE MIT DEXAMETHASON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Reichert
aus Weil im Schönbuch
1978

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

DAS VERHALTEN VON SERUMENZYMEN, STOFFWECHSELPARAMETERN UND BLUTGASANALYSE BEIM MEERSCHWEINCHEN NACH APPLIKATION EINES ISOLIERTEN SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS UND SEINER THERAPIE MIT DEXAMETHASON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Reichert
aus Weil im Schönbuch
1978

Dekan:	Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
	(Professor Dr. W. Driesen)
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Hausdörfer
	(Professor Dr. R. Schorer)

Ich danke Herrn Professor Dr. Heller und Herrn Dozent Dr. Hausdörfer für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Unterstützung bei der Konzeption, Durchführung und Abfassung der Arbeit.
Auch möchte ich der Medizinisch-Technischen Assistentin Frau Wundt für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung der Laborbestimmungen danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Material und Methodik	4
	1. Untersuchungsmaterial	4
	2. Narkose	5
	3. Apparatur zur Traumatisierung	5
	4. Traumaapplikation	6
	5. zeitlicher Ablauf	7
	6. Herzpunktion	7
	7. Therapie	8
	8. Labormethoden	10
	9. Statistik	11
	10. Fehlerdiskussion	12
III.	Ergebnisse	14
	1. Allgemeines	14
	2. Ergebnisse aus der Tierbeobachtung	15
	3. Darstellung der Einzelergebnisse	15
	a) Enzyme	15
	b) Stoffwechselparameter, Hämoglobin und Hämatokrit	20
	c) Blutgasanalyse	23
IV.	Diskussion	27
	1. Allgemeines	27
	a) Traumaapplikation und Folgen	27
	b) Bluthirnschranke	28
	c) Narkose	30

Seite

2. Allgemeine Diskussion der untersuchten Enzyme 30
3. Diskussion der Einzelenzyme 35
4. Diskussion der Stoffwechselparameter des Hämoglobins und des Hämatokrits 44
5. Diskussion der Blutgasanalyse 49

V. Zusammenfassung 55

VI. Graphische Darstellung der Einzelergebnisse 57

VII. Tabellen 69

Literaturverzeichnis 76

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Act.Bic.	Aktuelles Bicarbonat	
Ald.	Aldolase	(E C 4.1.2.13)
alk.Phosphat.	alkalische Phosphatase	(E C 3.1.3.1)
an.Phos.	anorganischer Phosphor	
ATP	Adenosintriphosphat	
ChE	Cholinesterase	(E C 3.1.1.8)
CK	Creatinkinase	(E C 2.7.3.2)
2,3 DPG	2,3 Diphosphoglycerat	
GAPDH	Glycerinaldehyd-Phosphatdehydrogenase	(E C 1.2.1.12)
GOT	Glutamatoxalacetat-aminotransferase	(E C 2.6.1.1)
GPT	Glutamatpyruvat-aminotransferase	(E C 2.6.1.2)
α-HBDH	α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase	(E C 1.1.1.27)
Hb	Hämoglobin	
Hk	Hämatokrit	
Korr.Bic. nach van Slyke	Korrigiertes Bicarbonat nach van Slyke	
Lac.	Lactat	
LAP	Leucin-Aminopeptidase	(E C 3.4.11.1)
LDH	Lactatdehydrogenase	(E C 1.1.1.27)
MDH	Malatdehydrogenase	(E C 1.1.1.37)
Pyr.	Pyruvat	
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck	
pO_2	Sauerstoffpartialdruck	
SHT	Schädel-Hirn-Trauma	
SO_2	Sauerstoffsättigung	
St.Bic.	Standardbicarbonat	

I. Einleitung

Der Einsatz von Glucocorticosteroiden zur Therapie des Hirnödems bei intracraniellen Tumoren, neurochirurgischen Eingriffen und Schädel-Hirn-Traumen ist weit verbreitet, seit Galicich und French (1961) auf die klinische Wirksamkeit von Dexamethason und Cortison hinwiesen.
In zahlreichen Arbeiten wird festgestellt, daß eine Reduzierung des Hirnödems mit Hilfe von Glucocorticosteroiden möglich ist.
Pappius (1972) untersuchte die Wirkung von Dexamethason nach Kälteapplikation am Gehirn der Katze und konnte eine Verminderung des Hirnödems nachweisen. Long et al. (1972) beschrieben die ödemvermindernde Wirkung der Dexamethason-Therapie nach intracranieller Implantation von Tumoren, nach Stichverletzungen am Gehirn, nach Einbringen von aufblasbaren Ballons in den Extra- und Subduralraum, und nach Kälteapplikation.
Auch klinische Studien führten zu ähnlichen Ergebnissen. Rasmussen et al.(1962) untersuchten den postoperativen Verlauf von Patienten nach Temporallobektomie und verglichen Cortison-therapierte Patienten mit unbehandelten. Der postoperative Verlauf war bei Patienten, die Cortison erhielten, signifikant komplikationsloser. Untersuchungen von Maxwell (1971), Lewin et al. (1972), Siegel et al. (1972) und Harrison et al. (1973) führten zu ähnlichen Aussagen.
Dennoch finden sich in der Literatur eine Reihe von Arbeiten, die zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen. Clasen et al. (1965) konnten keine Reduzierung des Hirnödems mittels einer Kombinationstherapie von Steroiden und Antihistaminica erreichen.
Benson et al. (1970) erzeugten mit Hilfe von Laserstrahlen eine intracranielle Hirnläsion. Eine Wirkung der Dexamethason-Therapie auf das konsekutive Hirnödem konnte nicht nachgewiesen werden.

Das Ziel der eigenen Untersuchungen war es nun, die Auswirkungen einer hochdosierten Dexamethason-Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma im Tierversuch anhand von Parametern zu objektivieren, die auch klinisch meßbar sind.
Den in zahlreichen Arbeiten dargestellten subjektiven Eindruck der "klinischen Besserung" eines Schädel-Hirn-Traumas durch Cortison-Derivate versuchten wir in biochemischen Größen zu erfassen.
Als Parameter dienten Enzyme, die aufgrund der experimentell erzeugten Schädigung intracraniellen Gewebes, nach Passage der traumatisch durchlässigen Bluthirnschranke, im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten.
Zusätzlich wurden Parameter des Energiestoffwechsels untersucht, die Aussagen über die Auswirkungen des Schädel-Hirn-Traumas und seiner Therapie auf das Stoffwechselgeschehen im Organismus erlaubten.
Die Blutgasanalyse diente zur Erfassung von Veränderungen, die insbesondere durch das begleitende Lungenödem, aber auch durch zentrale Atemregulationsstörungen hervorgerufen wurden.
Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf klinische Verhältnisse ist sicher nicht möglich, dennoch geben die Tierversuche Hinweise auf therapeutische Möglichkeiten, die auch unter klinischen Bedingungen Bedeutung erlangen.

II. Material und Methodik

1. Untersuchungsmaterial

Als Versuchstiere dienten insgesamt 159 männliche Meerschweinchen. Ihre Verteilung wird durch die folgende Tabelle dargestellt.

Tab.1

	Gruppe I (kein Trauma, keine Therapie)	Gruppe II (traumatisiert, keine Therapie)	Gruppe III (traumatisiert therapiert)
Durchschnittsgewicht	800 g	840 g	722 g
Gesamtzahl	43	57	59
Tod durch Narkose	2	3	3
Tod durch Trauma	-	9	6
Lipämische Seren	1	-	2
Gesamtzahl der ausgewerteten Tiere	40	45	48

2. Narkose

Zur Narkose der Tiere diente Pentobarbital Natrium (Nembutal), das intraperitoneal in Kopftieflage injiziert wurde. Die Dosierung betrug 3 mg/100 g Tiergewicht. Um peritoneale Reizerscheinungen zu vermeiden, wurde die Narkoselösung im Verhältnis 1 : 5 mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt. Zur Injektion verwendeten wir Kanülen der No. 17, um Infektionen und Darmläsionen zu vermeiden. Zwei Tiere der Gruppe I und je drei Tiere der Gruppen II und III verendeten nach der Narkose-Injektion. Die Ursache blieb unklar.

3. Apparatur zur Traumatisierung

Zur Traumatisierung der Versuchstiere diente eine selbstentwickelte Apparatur, die aus einem in der Vertikalen beweglichen Rohr bestand, das direkt auf die Occipitalregion der Tiere aufgesetzt wurde. (Abb. 1)
Im Rohr befand sich ein in der Höhe variabler Metallbolzen, der nach Entfernung der Verriegelung auf das Zentrum der Occipitalregion auftraf. Durch leichten Druck in vertikaler Richtung konnte der Schädel fixiert werden.
Das Gewicht des Bolzens betrug 1 kg. Die Fallhöhe konnte durch Höhenverstellung des Bolzens variiert werden. Entsprechend $E = m \times g \times h$ betrug die Höhe für 1 Joule 10,2 cm, für 1,5 Joule 15,3 cm und für 2,5 Joule 25,5 cm.
Mit dieser Anordnung war es möglich ein energetisch genau definiertes, standardisiertes mechanisches Trauma immer auf exakt dieselbe Stelle der Meerschweinchen-Schädel zu applizieren.

Abb. 1: Apparatur zur Traumatisierung

4. Traumaapplikation

Nach der Injektion des Narkosemittels wurde abgewartet, bis eine Auslösung der Cornealreflexe nicht mehr möglich war. Anschließend fixierten wir die Tiere durch Aufsetzen

des Rohres am Schädel, um ein Schleudertrauma zu vermeiden.
Die anschließende Traumatisierung erfolgte mit 3 konsekutiven Schlägen im Abstand von 3 Minuten.
Die Vorversuche ergaben für die Applikation des Traumas dem Körpergewicht entsprechende Dosierungen:

bis	500 g	3 x 1,0 Joule
500 -	700 g	3 x 1,5 Joule
über	750 g	3 x 2,5 Joule

5. Zeitlicher Ablauf

Um die bekannten tagescyclischen Veränderungen des Stoffwechsels auszugleichen, war es erforderlich alle Tiere zur selben Tageszeit zu entbluten. Sie wurden deshalb jeweils abends um 20 ^{oo} Uhr in Einzelkäfige gebracht, wobei die Fütterung in den folgenden 18 Stunden fortgesetzt wurde.
Nach 18 Stunden wurden die Tiere der Gruppe II und III entsprechend ihrem Gewicht unter Nembutalnarkose traumatisiert, gleichzeitig wurde allen Tieren das Futter entzogen.
Die Narkotisierung der Gruppe I erfolgte zu denselben Zeiten wie die der Gruppen II und III, eine Traumaapplikation unterblieb jedoch.
18 Stunden nach der Traumatisierung wurde nach vorhergehender erneuter Nembutalnarkose die Entblutung durch Herzpunktion vorgenommen.

6. Herzpunktion

Zur Entnahme des Blutes wurden die Tiere auf einer Korkunterlage fixiert, indem die Extremitäten mit Hilfe von Kanülen auf der Unterlage befestigt wurden. Im Anschluß daran wurde die Haut über der Herzregion entfernt und

durch Palpation das Herz lokalisiert. Die Punktion erfolgte mit einer Kanüle No. 1.
Das Blut wurde langsam aspiriert, um eine Hämolyse weitgehend zu vermeiden.
Zur Bestimmung von ATP, Pyruvat, Lactat und 2,3 DPG dienten in Eis gekühlte Röhrchen mit den entsprechenden Reagentien, so daß das Blut sofort enteiweißt werden konnte.

Für die Blutgasanalyse wurde eine 5 ml Spritze mit Liquemin durchspült und 3 ml Blut aspiriert.
Für die restlichen Bestimmungen wurde das Blut in Serum-Zentrifugationsröhrchen gebracht, und in der Kühlzentrifuge 15 Minuten zentrifugiert.
Im Anschluß an die Blutentnahme erfolgte die Verarbeitung des Blutes im Labor.
Zur Protokollierung von Frakturen, makroskopisch sichtbaren Blutungen, sowie subduralen Hämatomen, wurden die Tiere dekapitiert, die Calotte in der Medianlinie eröffnet, und das Gehirn entnommen sowie inspiziert.
Die anschließende Eröffnung der Bauchhöhle diente zur Beurteilung von injektionsbedingten Hämatomen und Veränderungen.

7. Therapie

Die Injektion des Dexamethason (Fortecortin) erfolgte in Zeitabständen von 6 Stunden intraperitoneal.
Als Initialdosis wurden 240 mg/70 kg injiziert, was 0,34 mg pro 100 g Tiergewicht entspricht, die Erhaltungsdosis betrug 80 mg/70 kg 6-stündlich, was 0,11 mg pro 100 g Tiergewicht entspricht. Den Tieren der Gruppen I und II wurde das entsprechende Volumen an physiologischer Kochsalzlösung injiziert.
Einen tabellarischen Überblick über den zeitlichen Ablauf und die Therapie gibt Tab. 2.

Tab. 2: Gesamtdarstellung des zeitlichen Ablaufs

Zeit	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
19^{45}	Bereitstellung in Einzelkäfigen	Bereitstellung in Einzelkäfigen	Bereitstellung in Einzelkäfigen
20^{00}	Injektion von phys. NaCl	Injektion von phys. NaCl	Injektion von Dexamethason
2^{00}	Injektion von phys. NaCl	Injektion von phys. NaCl	Injektion von Dexamethason
8^{00}	Injektion von phys. NaCl	Injektion von phys. NaCl	Injektion von Dexamethason
13^{45}	Narkose	Narkose	Narkose
14^{00}	Injektion von phys. NaCl Futterentzug	Injektion von phys. NaCl Futterentzug Trauma-applikation	Injektion von Dexamethason Futterentzug Trauma-applikation
22^{00}	Injektion von phys. NaCl	Injektion von phys. NaCl	Injektion von Dexamethason
2^{00}	Injektion von phys. NaCl	Injektion von phys. NaCl	Injektion von Dexamethason
7^{45}	Narkose	Narkose	Narkose
8^{00}	Herzpunktion Entblutung anschl. Hirnentnahme	Herzpunktion Entblutung anschl. Hirnentnahme	Herzpunktion Entblutung anschl. Hirnentnahme

8. Labormethoden

a. Biochemische Parameter

Die Bestimmung der einzelnen Parameter erfolgte nach H.U. Bergmeyer (1974): ATP (S.2147), Pyruvat (S.544), Lactat (S.1515), an.Phos. (S.2286), MDH (S.649), Aldolase (S.458), CK (S.474), ChE (S.877), α-HBDH (S.638), LDH (S.618), GOT (S.492), GPT (S.493), alk.Phos. (S.528), LAP (S.514), Blutzucker (S.1260), sowie 2,3 DPG nach Benesch und Benesch (1969).
Das Ausmaß der Hämolyse beurteilten wir nach einer von Schmidt et al. (1974) beschriebenen Mikro-Methode zur Bestimmung der Hämolyse. Das Hämoglobin wurde photometrisch mit Hilfe des Cyanhämiglobin-Verfahrens gemessen.
Den Hämatokrit-Wert erhielten wir in der üblichen Weise durch Zentrifugieren des Blutes in heparinisierten Glaskapillaren.

b. Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysenwerte PO_2, PCO_2 und der pH wurden teilweise mit dem Gerät nach "Astrup" und teilweise mit dem "Gas-Check" der Firma "AVL" durchgeführt. Die Sauerstoffsättigung SO_2 wurde mit dem Oxymeter der Firma "American-Optical-Company" bestimmt.
Base Excess, Buffer Base und aktuelles Bicarbonat nach van Slyke entnahmen wir dem Nomogramm nach Heisler-Schorer (1970).
Bei Abweichungen der Temperaturen von der Bezugsgröße 38° C wurden die Messwerte entsprechend korrigiert (Heisler-Schorer, 1970).
Das Gesamt-CO_2 berechneten wir aus der akt. Bic. Konz. und der Konzentration des physikalisch gelösten CO_2.

$$\text{Ges. } CO_2 = (HCO_3^-)_{p\ akt} + 0{,}03 \times p\ CO_2$$

9. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Varianzen, des F-Tests, des t-Tests und des Aspin-Tests.
Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 5 % bzw. 1 % angenommen. ($p < 0,05$), ($p < 0,01$)

Voraussetzungen

Die Voraussetzung für den t-Test sind das Vorliegen einer Normalverteilung und die Gleichheit der Stichprobenvarianzen in den einzelnen Gruppen. Wir überprüften die Normalverteilung und fanden sie im allgemeinen bestätigt, obwohl sich die Werteanzahl in einigen Fällen als nicht ganz ausreichend erwies, um die Normalverteilung sicher zu beurteilen.
Die Überprüfung erfolgte durch den Symmetrievergleich zu beiden Seiten des Mittelwerts.

Die Gleichheit der beiden Varianzen untersuchten wir mit Hilfe des F-Tests. Da jedoch die Tiere auf Grund des Traumas häufig mit einer größeren Varianz antworteten, war eine Varianzgleichheit oft nicht gegeben. Somit war in diesen Fällen die Anwendung des t-Tests im streng mathematisch-statistischen Sinne nicht mehr gerechtfertigt. Um dennoch Aussagen bezüglich der Signifikanz über das veränderte Verhalten der Parameter machen zu können, wendeten wir den Aspin-Test an (Aspin, 1949). Die Voraussetzung für den Aspin-Test ist ebenfalls das Vorliegen einer Normalverteilung, jedoch nicht das Vorliegen gleicher Varianzen in den zu vergleichenden Versuchsgruppen, wie es der t-Test erfordert.

Vergleiche und Aussagen

Mit dem t-Test werden zwei Mittelwerte miteinander verglichen. Ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) sagt aus, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % die Mittelwerte der beiden Parameter verschieden sind.

Mit dem F-Test kommt es zum Vergleich zweier Varianzen. Eine Signifikanz eines solchen Ergebnisses weist darauf hin, daß mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit (weniger als 5 %) entsprechend ($p < 0,05$) ein Unterschied der Varianzen vorliegt und der t-Test demzufolge nicht mehr angewendet werden darf.

Mit dem Aspin-Test erfolgt analog zum t-Test ein Vergleich zweier Mittelwerte. Auch hier macht ein statistisch gesichertes Ergebnis ($p < 0,05$) eine Aussage über signifikante Mittelwertsunterschiede mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit. (weniger als 5 %). Der Aspin-Test stellt somit einen Ersatz für den t-Test dar.
In unseren Untersuchungen wurde für den F-Test ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Für den t-Test und den Aspin-Test diente $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung vorgenommen.

10. Fehlerdiskussion

a. Durch die Blutabnahme bedingt

Bei der Herzpunktion wurde meist der linke Ventrikel punktiert, was durch die Farbe des Blutes und seinen Druck erkennbar war, doch können venöse Beimengungen nicht ganz ausgeschlossen werden, so daß die Blutgasanalyse unter Um-

ständen nicht immer die korrekten arteriellen Werte widerspiegelt.
Bei vier Tieren wurde der rechte Ventrikel punktiert. Hier wurde auf die Blutgasanalyse verzichtet.

b. Hämolyse

Die vollständige Umgehung der Hämolyse konnte trotz sorgfältiger Aspiration nicht erreicht werden. Um sie quantitativ zu erfassen, wurde das Hämoglobin im Serum nach Schmidt et al. (1974) bestimmt. Dabei ergaben sich nur sehr geringe Mengen an freigesetztem Hämoglobin. Die Durchschnittswerte finden sich in den Tabellen 5 und 8. Ein statistisch signifikanter Unterschied des Hämoglobingehalts im Serum trat zwischen den Gruppen I, II und III nicht auf, so daß die aus den Erythrozyten freigesetzten Enzyme nur einen sehr geringen Einfluß auf den Vergleich der Enzymbestimmungen zwischen den einzelnen Gruppen haben dürften.

c. Lipämische Seren

3 Seren waren lipämisch. Die Werte dieser Tiere wurden nicht bestimmt, sondern durch zusätzliche Versuchstiere ersetzt.

III. Ergebnisse

1. Allgemeines

Die Traumatisierung führte bei den Tieren zu Frakturen, subduralen Hämatomen und Austritt von Blut aus der Nase. Die prozentualen Häufigkeiten der Schädigungen und die Letalität innerhalb der beiden Gruppen sind im folgenden tabellarisch zusammengefaßt.

Tab. 3: Auswirkungen der Traumatisierung

	Gruppe II (45 Tiere)	Gruppe III (48 Tiere)
subdurale Hämatome	28 % (13 Tiere)	33 % (16 Tiere)
Frakturen	43 % (19 Tiere)	42 % (20 Tiere)
Austritt von Blut aus der Nase	27 % (12 Tiere)	31 % (15 Tiere)
Letalität (ohne Narkose-letalität)	17 % (9 Tiere)	9 % (6 Tiere)

Die Angaben für Frakturen, subdurale Hämatome und Nasenbluten beziehen sich auf die überlebenden Tiere, die Letalität auf die Gesamtzahl der Tiere ohne Narkoseletalität.

2. Ergebnisse aus der Tierbeobachtung

Die Tiere waren nach der Traumatisierung zunächst für etwa 5 - 6 Stunden somnolent. Eine Auslösung des Corneal-Reflexes war in den ersten 4 Stunden meist nicht möglich. Danach wirkten die Tiere insgesamt verlangsamt, reagierten aber auf Schmerzreize.
Bei den therapierten Tieren konnten im wesentlichen dieselben Phasen beobachtet werden, nur der Verlauf war insgesamt schneller. Schon nach 4 Stunden wirkten die Tiere wach und waren bis zur Herzpunktion weniger verlangsamt und aktiver als die nicht therapierten Tiere.

3. Darstellung der Einzelergebnisse

a) Enzyme

Malatdehydrogenase (E C 1.1.1.37)

Die MDH (Abb. 2) zeigte nach der Traumatisierung einen starken Anstieg des Mittelwerts von 456 ± 156 mU/ml auf 826 ± 424 mU/ml. Gleichzeitig stieg die Standardabweichung stark an, so daß eine Anwendung des t-Tests nicht möglich war. Der Aspin-Test erbrachte mit $v = -5{,}61$ einen signifikanten Anstieg. ($p < 0{,}01$)
Nach der Therapie ergab sich ein nochmaliger leichter Anstieg der Enzymaktivität auf 872 ± 358 mU/ml, der allerdings im Vergleich zur Gruppe II weder im t-Test, noch im Aspin-Test als signifikant zu werten war.
Das Schädel-Hirn-Trauma bewirkte demzufolge einen starken Anstieg der MDH-Aktivität, der durch die Therapie nicht beeinflußbar war.

Aldolase (E C 4.1.2.13)

Die Applikation des Traumas führte analog zur MDH zu einem deutlichen Anstieg der Aldolase-Aktivität im Blut. (Abb.3) Mittelwert und Standardabweichung erreichten in der Nullgruppe Werte von 7,7 $\pm$ 2,22 mU/ml, in der traumatisierten Gruppe II Werte von 11,8 $\pm$ 3,30 mU/ml. Der Anstieg wurde im Aspin-Test als signifikant bewertet. ($p < 0,01$)
Der Mittelwert der Gruppe III (mit Trauma und mit Therapie) fiel wieder auf nahezu normale Werte von 7,9 $\pm$ 1,84 mU/ml. Der Aspin-Test dokumentierte für diese Erniedrigung Signifikanz. ($p < 0,01$)
Die Varianzenungleichheit erlaubte eine Anwendung des t-Tests nicht.
Das Schädel-Hirn-Trauma bewirkte einen deutlichen Anstieg der Aldolase-Aktivität, der durch die Therapie auf nahezu normale Werte reduziert werden konnte.

Creatinkinase (E C 3.1.1.8)

Aus Abb. 4 ist zu ersehen, daß ein Schädel-Hirn-Trauma zu einem erheblichen, im Aspin-Test signifikanten Anstieg der CK-Aktivität führte. ($p < 0,01$)
Der Mittelwert stieg von 141 $\pm$ 119 mU/ml auf 544 $\pm$ 292 mU/ml an. Der t-Test war auf Grund differierender Varianzen nicht anwendbar.
Die Therapiegruppe ergab einen im Aspin-Test signifikanten Abfall der CK-Aktivität auf 384 $\pm$ 199 mU/ml. Der Quotient der Varianzen war größer als 1,51, so daß eine Anwendung des t-Tests nicht möglich war.
Der vom Schädel-Hirn-Trauma bewirkte starke Anstieg der CK konnte durch die Therapie deutlich gesenkt werden.

α-Hydroxybutyratdehydrogenase (E C 1.1.1.27)

Wie aus Abb. 5 hervorgeht, zeigte die α-HBDH, die den elektrophoretisch rasch wandernden Isoenzymen der LDH entspricht, eine leichte statistisch nicht signifikante Erhöhung des Mittelwertes nach der Traumatisierung von $45 \pm 19{,}8$ mU/ml auf $50 \pm 34{,}0$ mU/ml.
Nach der Therapie war ein im Aspin-Test signifikanter Abfall der α-HBDH auf Werte von $29 \pm 14{,}2$ mU/ml zu verzeichnen.
Der t-Test war für beide Vergleiche nicht anwendbar.
Die Veränderung der α-HBDH-Aktivität als Folge des SHT war nur unwesentlich. Bemerkenswert war, daß der Mittelwert nach der Therapie unter demjenigen der Nullgruppe lag.

Lactatdehydrogenase (E C 1.1.1.27)

Ein zur α-HBDH analoges Verhalten zeigte die LDH. (Abb. 6) Der Mittelwert stieg nach der Traumaapplikation von 116 ± 47 mU/ml auf 118 ± 65 mU/ml. Weder Aspin-Test noch t-Test erbrachten ein signifikantes Ergebnis.
Die Therapie ergab bei Gruppe III ein Absinken des Mittelwertes unter den Mittelwert der Nullgruppe auf 71 ± 30 mU/ml. Der Aspin-Test dokumentierte dafür Signifikanz. ($p < 0{,}01$)
Das SHT hatte keine Veränderung der LDH-Aktivitäten zur Folge, die Therapie führte zu einer Senkung unter den Ausgangswert.

Glutamatoxalacetataminotransferase (E C 2.6.1.1)

Aus Abb. 7 geht hervor, daß ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma zu einem Anstieg der GOT-Werte von 33 ± 15 mU/ml auf 61 ± 31 mU/ml führte. Da die Varianzen unterschiedlich sind, war eine Anwendung des t-Tests nicht möglich.

Der Aspin-Test dokumentierte Signifikanz. ($p < 0,01$)
Die Therapie führte zu einer Senkung der Mittelwerte auf 48 ± 23 mU/ml. Der t-Test war auf Grund von Varianzenungleichheit nicht anwendbar. Im Aspin-Test erwiesen sich die Mittelwerte der Gruppen II und III als nicht signifikant verschieden.
Die Traumatisierung führte nahezu zu einer Verdoppelung der Ausgangsaktivitäten. Die Therapie bewirkte eine deutliche Senkung der Aktivitäten.

Glutamatpyruvataminotransferase (E C 2.6.1.2)

Wie aus Abb. 8 deutlich wird, verursachte das Schädel-Hirn-Trauma ein im Aspin-Test signifikantes Ansteigen der GPT-Aktivitäten von 20 ± 8 mU/ml auf 32 ± 11 mU/ml. ($p < 0,01$)
Auf Grund der Therapie fiel der Mittelwert der Gruppe III auf einen Wert von 25 ± 7 mU/ml. Der Aspin-Test dokumentierte eine signifikante Erniedrigung. ($p < 0,01$)
Der F-Test erlaubte eine Anwendung des t-Tests nicht.
Der durch die Traumatisierung hervorgerufene Aktivitätsanstieg konnte durch die Therapie gut beeinflußt werden.

Alkalische Phosphatase (E C 3.1.3.1)

Die Serumaktivitäten der AP änderten sich nach Traumaapplikation kaum. (Abb. 9) Die Gruppen I und II wiesen Mittelwerte von $17,0 \pm 8,6$ mU/ml bzw. $18,6 \pm 6,5$ mU/ml auf. Der t-Test war nicht anwendbar. Im Aspin-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte.
Der Mittelwert der Gruppe III stieg im Vergleich zu Gruppe II auf einen Wert von $21,0 \pm 10,4$ mU/ml an. Allerdings war dieser Anstieg bei einem v-Wert von -1,40 im Aspin-Test als nicht mehr signifikant anzusehen. Auf Grund der unterschiedlichen Varianzen war der t-Test nicht anwendbar.

Das Trauma bewirkte keine Veränderungen der alk.Phosphat.-Aktivitäten. Auch die Therapie führte nur zu einer leichten, nicht signifikanten Aktivitätserhöhung.

Leucin-Aminopeptidase (E C 3.4.11.1)

Wie aus Abb. 10 hervorgeht, erhöhte sich der Mittelwert der LAP-Aktivität nach Applikation des Schädel-Hirn-Traumas von 140 $\pm$ 41 mU/ml auf 144 $\pm$ 17 mU/ml. Die Erhöhung war so gering, daß sich im Aspin-Test keine Signifikanz ergab. Der t-Test wurde durch den F-Test abgelehnt.

Der im Aspin-Test hochsignifikante Abfall der LAP-Aktivität auf 102 $\pm$ 23 mU/ml war bei Gruppe III auf die Therapie zurückzuführen, die zu einem Wert führte, der unter dem der Nullgruppe lag. Der t-Test war nicht anwendbar.

Die LAP-Aktivität wurde durch das Trauma nicht beeinflußt. Lediglich die Therapie führte zu einer deutlichen Erniedrigung der Ausgangswerte.

Cholinesterase (E C 3.1.1.8)

Abb. 11 macht deutlich, daß die Applikation eines isolierten Schädel-Hirn-Traumas nach 18 Stunden zu einem merklichen Abfall der ChE führte. Mittelwert und Standardabweichung erreichten für die Traumagruppe Werte von 847 $\pm$ 276 mU/ml. Die Werte der Gruppe I lagen bei 949 $\pm$ 302 mU/ml. Der Abfall erwies sich im Aspin-Test als signifikant. Der t-Test war nicht anwendbar.
Der Mittelwert stieg bei der therapierten Gruppe III sprunghaft auf 1340 $\pm$ 523 mU/ml an. Im Aspin-Test zeigte sich eine hohe Signifikanz. ($p < 0{,}01$). Auf Grund der Varianzenungleichheit war der t-Test nicht anwendbar. ($F > 1{,}51$).
Als Folge des Traumas ergab sich ein deutlicher ChE-Akti-

vitätsabfall. Die Therapie bewirkte einen starken Anstieg im Vergleich zu den Ausgangsaktivitäten.

b) Stoffwechselparameter, Hämoglobin und Hämatokrit

Adenosintriphosphat

Wie aus Abb. 12 hervorgeht, erniedrigte sich die Konzentration des ATP im Blut nach der Traumaapplikation von 17,0 $\pm$ 3,1 mg/100 ml auf 15,3 $\pm$ 2,3 mg/ml. Der t-Test war nicht anwendbar. ($F > 1,51$) Im Aspin-Test ergab sich ein v-Wert von 2,84 und damit Signifikanz. ($p < 0,01$)
Durch die Therapie erhöhte sich der ATP-Spiegel im Vergleich zu Gruppe II wieder auf 17,0 $\pm$ 2,7 mg/100 ml.
Sowohl der t-Test, als auch der Aspin-Test dokumentierten den statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwerte der Gruppen II und III.
Demnach ergab die Traumatisierung eine deutliche Erniedrigung der ATP-Konzentrationen, während die Therapie zu einer vollen Kompensation führte.

Pyruvat

Wie aus Abb. 13 ersichtlich ist, kam es auf Grund des Schädel-Hirn-Traumas zu keiner wesentlichen Veränderung der Pyruvat-Werte im peripheren Blut. Der Mittelwert der Gruppe I lag bei 0,98 $\pm$ 0,7 mg/100 ml, derjenige der Gruppe II bei 1,08 $\pm$ 0,5 mg/100 ml. Der t-Test war nicht anwendbar. ($F > 1,51$) Der Aspin-Test erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen I und II.
Die Therapie bewirkte eine Erniedrigung des Pyruvatmittelwertes auf 0,84 $\pm$ 0,3 mg/100 ml. Der v-Wert des Aspin-

Tests betrug 2,56. Damit wurde die Nullhypothese abgelehnt. ($p < 0,01$) Da F größer als 1,51 war, konnte der t-Test nicht angewendet werden.
Eine wesentliche Veränderung der Pyruvat-Konzentrationen konnte das Trauma nicht bewirken. Lediglich die Therapie führte zu einer leichten Senkung des Pyruvat-Spiegels.

Lactat

Die Mittelwerte des Lactats (Abb. 14) zeigten zunächst auf Grund der Traumaapplikation einen starken Anstieg. Mittelwerte und Standardabweichungen erreichten in Gruppe I Werte von $18,4 \pm 13,8$ mg/100 ml und in Gruppe II $26,2 \pm 19,2$ mg/100 ml.
Die Therapiegruppe wies Werte auf, die unter dem Mittelwert der Nullgruppe lagen. ($13,2 \pm 8,0$ mg/100 ml) Sowohl der Anstieg des Lactats, als auch die Konzentrationserniedrigung nach der Therapie ergaben einen im Aspin-Test signifikanten Unterschied. Der traumatisch bedingte erhebliche Anstieg der Lactat-Werte wurde durch die Therapie unter die Ausgangswerte gesenkt.

Anorganischer Phosphor

Der anorganische Phosphor (Abb. 15) zeigte beim Schädel-Hirn-Trauma ein annähernd konstantes Verhalten. Mittelwert und Standardabweichung erreichten in der Nullgruppe Werte von $5,1 \pm 1,0$ mg/100 ml. Nach der Traumatisierung lag der Mittelwert bei $5,0 \pm 2,3$ mg/100 ml. Weder der Aspin-Test noch der t-Test erbrachten signifikante Unterschiede.
Der auf die Therapie zurückzuführende leichte Anstieg auf $5,6 \pm 1,8$ mg/100 ml ergab ebenfalls weder im Aspin-Test noch im t-Test ein signifikantes Ergebnis.

Weder die Traumatisierung noch die Therapie führten zu Veränderungen der an. Phos.-Konzentrationen.

2,3 Diphosphoglycerat

Aus Abb. 16 geht hervor, daß ein experimentelles Schädel-Hirn-Trauma eine leichte Erhöhung der 2,3 DPG-Werte von 2,2 $\pm$ 0,56 μ Mol/ml auf 2,3 $\pm$ 0,44 μ Mol/ml verursachte. Aspin-Test und t-Test erbrachten keine Signifikanz.
Der in der Therapiegruppe zu verzeichnende Abfall der 2,3 DPG-Konzentration im Blut war zwar mit einem Mittelwert der Gruppe III von 2,1 $\pm$ 0,38 μ Mol/ml gering, dennoch lehnte sowohl der Aspin-Test, als auch der t-Test die Nullhypothese ab.
Die Traumatisierung ergab keine signifikante Veränderung der 2,3 DPG-Werte, während als Folge der Therapie eine Konzentrationserniedrigung auftrat.

Blutzucker

Der Blutzucker (Abb. 17), dessen Mittelwert der Nullgruppe bei 157 $\pm$ 48 mg/100 ml lag, zeigte als Folge der Traumatisierung einen Anstieg auf 172 $\pm$ 65 mg/100 ml, für den sich allerdings keine Signifikanz nachweisen ließ.
Das therapeutisch bedingte Absinken des Blutzuckerspiegels auf 152 $\pm$ 33 mg/100 ml wies im Aspin-Test einen v-Wert von 1,89 auf, und war damit als signifikant zu werten. ($p < 0,05$)
Der t-Test war auf Grund der Varianzenungleichheit für beide Mittelwertvergleiche nicht anwendbar.
Die traumatisierten Tiere wiesen eine leichte, nicht signifikante Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf, die durch die Therapie auf subnormale Werte gesenkt wurde.

Hämoglobin

Aus Abb. 18 ist ersichtlich, daß der Traumaapplikation eine Erniedrigung des Hb folgte. Die Werte fielen von $14,4 \pm 1,4$ g/100 ml auf $13,0 \pm 1,5$ g/100 ml ab. Sowohl im t-Test, als auch im Aspin-Test ergaben sich eine hohe Signifikanz. ($p < 0,01$)
Die Therapie führte zu einer nur geringfügigen Erhöhung des Hb-Wertes auf $13,4 \pm 1,2$ g/100 ml. Der Vergleich mit Gruppe II erbrachte im Aspin-Test keine Signifikanz, der t-Test war nicht anwendbar.
Als Traumafolge ergab sich eine Senkung des Hb, die durch die Therapie nicht beeinflußbar war.

Hämatokrit

Ein ganz analoges Verhalten zeigte der Hämatokrit. (Abb. 19) Die Werte der Gruppe I lagen bei $43,1 \pm 4,3$ Vol. %, die der Gruppe II bei $39,1 \pm 4,7$ Vol. %. Aspin- und t-Test dokumentierten Signifikanz. Der Mittelwert der Gruppe III lag bei $40,5 \pm 3,3$ Vol. %. Der Aspin-Test erwies sich für diese geringfügige Erhöhung im Vergleich zu Gruppe II als nicht signifikant. Der t-Test war auf Grund der Varianzenunterschiede nicht anwendbar.
Als Traumafolge ergab sich ebenfalls eine Senkung des Hk, die durch die Therapie nicht beeinflußbar war.

c) Blutgasanalyse

Bei der Auswertung der Blutgasanalyse wurde der pO_2, pCO_2, pH, Base Excess und das Standardbicarbonat beschrieben und graphisch dargestellt.
Zusätzlich bestimmte Parameter wie SO_2, Act. Bic., ges. CO_2,

korr. Bic. Konz. und Buffer Base sind den Tabellen 6 und 9 zu entnehmen.

Sauerstoffpartialdruck

Aus Abb. 20 geht hervor, daß die Traumaapplikation ohne Therapie pO_2-Werte von 76,9 $\pm$ 20,5 mm Hg ergab, wobei die Nullgruppe einen pO_2 von 75,5 $\pm$ 18,1 mm Hg aufwies. Weder der t-Test noch der Aspin-Test dokumentierten einen signifikanten Unterschied.
Die Therapie führte zu einer Erhöhung des pO_2 auf 82,4 $\pm$ 16,1 mm Hg. Der t-Test war nicht anwendbar. Der Aspin-Test erbrachte mit einm v-Wert von -1,34 kein signifikantes Ergebnis.
Weder die Traumatisierung noch die Therapie erbrachten signifikante Veränderungen des PO_2, obwohl die Mittelwerte leicht anstiegen.

Kohlendioxidpartialdruck

Der pCO_2 zeigte einen leichten Anstieg von 34,2 $\pm$ 6,7 mm Hg auf 37,7 $\pm$ 12,3 mm Hg nach der Traumatisierung. (Abb. 21) Weder im t-Test noch im Aspin-Test war dieser Anstieg als signifikant zu bewerten.
Die Therapiegruppe wies eine im Aspin-Test signifikante Erniedrigung des pCO_2 auf. Der Mittelwert lag bei 29,5 $\pm$ 7,1 mm Hg. Der t-Test war nicht anwendbar.
Der traumatisch bedingte leichte, nicht signifikante pCO_2-Anstieg wurde durch die Therapie bis auf Werte gesenkt, die unter den Ausgangswerten lagen.

Wasserstoffionenkonzentration

Aus Abb. 22 geht hervor, daß der mittlere pH als Folge der Traumatisierung von 7,39 $\pm$ 0,08 auf Werte von 7,33 $\pm$ 0,99 absank. Sowohl im t-Test, als auch im Aspin-Test erwies sich der pH-Abfall als hoch signifikant. ($p < 0,01$)
Für den nach der Therapie zu beobachtenden Wiederanstieg des pH's auf 7,38 $\pm$ 0,11 dokumentierten Aspin-Test und t-Test ebenfalls eine hohe Signifikanz. ($p < 0,01$)
Die traumatisch bedingte pH-Erniedrigung wurde durch die Therapie voll kompensiert.

Standardbicarbonat

Aus Abb. 23 geht eine Konzentrationserniedrigung des Standardbicarbonats hervor. Der Ausgangswert der Nullgruppe betrug 21,4 $\pm$ 2,9 meq/l, und fiel nach Traumaapplikation auf 19,9 $\pm$ 2,9 meq/l ab. Sowohl der t-Test, als auch der Aspin-Test lehnten die Nullhypothese ab.
Der Mittelwert der therapierten Gruppe III lag mit 19,0 $\pm$ 3,1 meq/l unter dem Mittelwert der traumatisierten Gruppe II. Der Abfall war aber so geringfügig, daß weder der Aspin-Test noch der t-Test eine signifikante Unterschiedlichkeit der Mittelwerte erbrachte.
Sowohl die Therapie, als auch die Applikation des Traumas bewirkten einen Abfall der Standardbicarbonatkonzentrationen.

Base Excess

Nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma kam es zu einem im Aspin- und t-Test signifikanten Abfall des Base Excess von -2,7 $\pm$ 4,3 meq/l auf -5,8 $\pm$ 3,5 meq/l. (Abb. 24)
Die Therapie erbrachte keinen statistisch signifikanten

Unterschied der Mittelwerte der Gruppen II und III. Der Mittelwert der Gruppe III lag bei $-6,3 \pm 4,4$ meq/l.

Die Traumatisierung führte zu einer starken Erniedrigung des Base Excess. Als Folge der Therapie ergab sich keine Veränderung des Base Excess.

IV. Diskussion

1. Allgemeines

Anhand von klinisch meßbaren Parametern wurde versucht, eine Beurteilung der Stoffwechselsituation im Rahmen eines SHT's vorzunehmen.
Mittels eines Vergleichs-Kollektivs, das im Vergleich zur Klinik mit hohen Dexamethason-Gaben therapiert wurde, waren Aussagen über die Auswirkungen der Therapie auf die gemessenen Parameter möglich. Diese Untersuchungen waren nur im Rahmen von Tierexperimenten durchführbar, da Schädel-Hirntraumatisierte Patienten mit sehr unterschiedlichen Schweregraden der Hirnkontusion und oft mit zusätzlichen Verletzungen zur Aufnahme gelangen.

a. Traumaapplikation und Folgen

Die Traumatisierung wurde bei fixiertem Schädel vorgenommen. Tedeschi (1954) konnte zeigen, daß keine bemerkenswerten pathologisch-histologischen Unterschiede bestehen, wenn die Traumaapplikation durch Beschleunigungs- und Bremsungsvorgänge, oder aber durch einen Schlag auf den fixierten Schädel erfolgt.
Auftretende Frakturen (Tab. 3) im Sinne von "Nußknacker-Frakturen" nach Klingler (1968) betrafen meist die beiden os parietalia, aber auch gelegentlich die Schädelbasis und das Nasenbein. Die prozentuale Häufigkeit der Frakturen war in beiden Gruppen etwa gleich, so daß von etwa demselben Ausmaß an kontusioneller Schädigung ausgegangen werden konnte. Obwohl in Gruppe III die Anzahl der Tiere mit subduralen Hämatomen und Nasenbluten höher war als in Gruppe II, wies Gruppe III eine geringere Letalität auf. (Tab. 3) Dies kann nur auf die Therapie zurückgeführt werden.

b. Bluthirnschranke

Bei intravenöser Gabe von Trypanblau färben sich alle Gewebe und Organe des Körpers mehr oder weniger stark an, nur das Gehirn bleibt ungefärbt. (Ausgenommen hiervon sind die Plexus choroidei und einige andere Stellen).
Das Gehirn nimmt also in Bezug auf die Stoffaustauschvorgänge eine Sonderstellung ein (Leonhardt, 1969). Dieser Schrankeneffekt ist der eigentümlichen Anordnung der Gewebschichten um die Hirnkapillaren zuzuschreiben.
Die Astrozytenfortsätze legen sich der Basalmembran eng an, die Endothel und Perizyten umgibt. Es fehlt der zwischen Kapillarwand und Parenchym sonst übliche Saftspalt.
Unter pathologischen Bedingungen wie Gewebszerstörungen, insbesondere beim SHT, bei Hirntumoren, Encephalitiden, Infarkten etc. kommt es zu Störungen der Schrankenfunktion.
Sowohl der Eintritt von Stoffen in das Gehirn, als auch der Abtransport wird verändert.
Klatzo et al.(1962) konnte nachweisen, daß eine durch corticale Kälteschädigung erzeugte Läsion mit dem extravasalen Durchtritt von fluorescin-markierten Serumprotein einhergeht.
Als Ursache für die Extravasation kommt entweder eine Zerstörung des Endothels oder eine Öffnung der interendothelialen Verbindungen in Frage. Pinozythose-Vorgängen wird keine hohe Bedeutung zugeschrieben (Klatzo, 1972).
Durch die Untersuchungen von Rapoport et al. (1971) konnte aufgezeigt werden, daß es nach Applikation von hypertonen Lösungen auf die Pia des Hasengehirns zur reversiblen Beeinträchtigung der Bluthirnschranke kommt. Extravasation konnte nachgewiesen werden.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben dabei intakte Endothelzellen. Zwischen den Einzelzellen fand sich durchtretendes markiertes Serumprotein.
Neben der Schädigung der Bluthirnschranke durch osmotische

Effekte wiesen Osterholm et al. (1969) auf die Erhöhung der Serotonin-Konzentration nach experimentellem Schädel-Hirn-Trauma sowohl im Liquor, als auch an verschiedenen anderen Stellen des Gehirns hin.
Eine intracerebrale Serotonin-Injektion bewirkt ein Hirnödem und führt damit zu einer Störung der Bluthirnschranke.

Die Ursache ist zum einen die Kontraktion der dem Endothel aufgelagerten Strukturen, was zu einer Öffnung der interzellulären Brücken führt, zum andern aber die Konstriktion der Venolen (Osterholm et al., 1969).
Das Zustandekommen eines vasogenen Hirnödems wird demnach durch die Störung der Endothelfunktion verursacht. Die Schrankenfunktion ist beeinträchtigt, und es besteht die Möglichkeit, daß Stoffe, die unter physiologischen Bedingungen die Bluthirnschranke nicht passieren können, ins Gehirn ein- und austreten. Intrazellulär lokalisierte Enzyme lassen sich dann im peripheren Blut nachweisen.
Die Kontusion des Gehirns ist verbunden mit Störungen der Hirnperfusion. Dies führt zu einer Anreicherung von Stoffwechselabfallprodukten wie Milchsäure. Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben dabei extreme Schwellungen der Parenchymzellen und häufige Rupturen von Zellmembranen. Dieses sogenannte zytotoxische Hirnödem hat somit direkte zelluläre Ursachen und ist in vielen Fällen die Folge des vorausgegangenen Hirnödems.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es auf Grund einer substantiellen Traumatisierung des Gehirns zu Permeabilitätsstörungen im Bereich der Blutgefäße und Kapillaren kommt. Als Ursachen kommen direkte vasogene Störungen, biogene Amine und toxische Einflüsse auf die Zellen durch Stoffwechselabfallprodukte in Betracht. Es ist also damit zu rechnen, daß sich im geschädigten Hirngewebe lokal auftretende Enzym- und Stoffwechselmetabolitenveränderungen auch im peripheren Blut widerspiegeln.
Die Beurteilung eines intracraniellen Prozesses und das Ergebnis seiner Therapie ist deshalb auch im peripheren

Blut möglich.
Dennoch ist mit einem gewissen Ausmaß an Verzerrung der Parameterkonzentrationen auf Grund gestörter Perfusionsverhältnisse und unterschiedlichem Permeabilitätsvermögen zu rechnen.

c. Narkose

Bei der Beurteilung der bestimmten Parameter muß auch die Narkose berücksichtigt werden. Die atemdepressive Wirkung von Barbituraten führt nach Hoar (1969) insbesondere zu Veränderungen der blutgasanalytischen Daten, im Sinne eines pO_2-Abfalls und einer p-CO_2-Erhöhung.
Über den Einfluß der Narkose auf die Enzymaktivitäten im Serum finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben.
Markoff (1965) beschreibt eine Erhöhung der Transaminasen-Aktivitäten nach Barbituraten. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Wakim und Fleisher (1956), die keine signifikanten Unterschiede der Enzymkonzentrationen beim Vergleich von narkotisierten und nicht narkotisierten Tieren finden konnten.
In unseren Versuchen wurde bezüglich der Narkose bei allen drei Tiergruppen exakt gleich verfahren, so daß sich der Einfluß der Narkose insgesamt aufhebt.
Dennoch ist nicht auszuschließen, daß die Narkose bei den durch Traumaapplikation vorgeschädigten Tieren möglicherweise andere und stärkere Wirkungen zeigte, als bei der gleichfalls narkotisierten Kontrollgruppe.

2. Allgemeine Diskussion der untersuchten Enzyme

Seit der Entdeckung der Enzyme und der Entwicklung von Möglichkeiten diese zu messen, wachsen die Bemühungen und

Erfolge die Enzyme zur Diagnostik einer Vielzahl von Krankheiten heranzuziehen. Auf Grund einiger wesentlicher Vorteile bietet die Enzym-Diagnostik gute Möglichkeiten zur Beurteilung pathologischen Geschehens:

1. Bei klinischen Studien zeigt sich eine Übereinstimmung zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der Enzymaktivitätsveränderungen im Serum (Bergmeyer, 1974).

2. Enzymbestimmungen sind außerordentlich empfindlich. Schon bei einer Schädigung von 1 - 15.000 Zellen läßt sich ein Enzymanstieg im Serum nachweisen (Bergmeyer, 1974).

3. Die Serumenzyme besitzen im Vergleich zu den Serumproteinen eine sehr kurze Halbwertzeit und spiegeln somit stets den aktuellen Stand des pathologischen Geschehens wieder.

4. Enzymbestimmungen sind annähernd spezifisch. Ihre primäre Unspezifität kann weitgehend ausgeglichen werden beim Vergleich der Werte von 2 oder 3 Enzymen und durch zusätzliche Bestimmung organspezifischer Enzyme.
Es ist daher zu erwarten, daß sich mittels der Enzym-Aktivitäten im Serum auf die Art und das Ausmaß der Schädigung von Organen schließen läßt.
Bei einer Erweiterung der Untersuchung zeigte sich jedoch, daß im Serum nicht immer eine direkte Wiederspiegelung des Enzymmusters der geschädigten Organe vorliegt.
Als Ursachen dieser "Verzerrung" des Enzymmusters beim Übertritt der Enzyme in den extrazellulären Raum lassen sich im wesentlichen 3 Gründe anführen, die erstmals von Bücher (1958) zusammengefaßt und diskutiert worden sind.

1. Eine Verzerrung kann dadurch eintreten, daß die einzelnen Enzyme nicht gleichmäßig auf den Zellraum verteilt sind, sondern sich in unterschiedlichen Konzentrationen in den subzellulären Räumen finden. Mitochondriale Enzyme

müssen z.B. 2 Schranken passieren, die Mitochondrienmembran und die Zellmembran.

2. Als weitere Ursache für die Verzerrung kommen die verschiedenen Austrittsgeschwindigkeiten der Enzyme in Betracht. Aus den Untersuchungen von K.Henley (1959) ist bekannt, daß bestimmte Enzyme nur bei Zellrupturen im gebundenen Medium gefunden wurden, während andere Enzyme die Zelle leicht verlassen.

3. Die dritte Ursache der Verzerrung liegt in den unterschiedlichen Inaktivierungsgeschwindigkeiten der einzelnen Enzyme im Serum begründet.
Angesichts der vielen Möglichkeiten, die eine Verzerrung des Organmusters im Serum hervorrufen können, ist es erstaunlich, daß im Serum überhaupt Organmuster wiedergefunden werden.
Große Bedeutung kommt daher der quantitativen Ausprägung der Enzymveränderung zu.
Bei nur geringen Anstiegen der Enzym-Aktivitäten wird die Verzerrung eine größere Rolle spielen als bei starken Enzymaktivitätsveränderungen.
Neben der eigentlichen Verzerrung kann eine Maskierung charakteristischer Enzymmuster im Serum dadurch eintreten, daß eine Erkrankung nicht nur ein Organ befällt, sondern daß auch noch andere mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen werden.
Entsprechend treten im Serum Mischbilder verschiedener Enzymmuster auf, die eine Beurteilung des Krankheitsgeschehens stark beeinflussen (Schmidt et al., 1961).

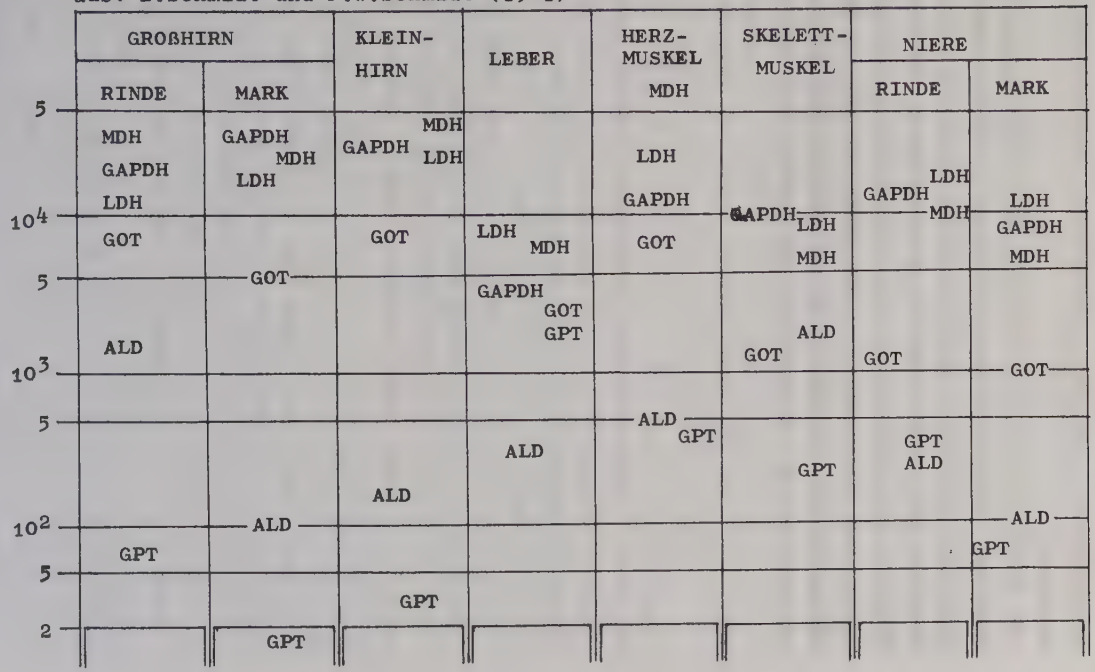
Verteilung der Enzyme in den einzelnen Organen

Untersuchungen von Schmidt und Schmidt (1961) an Gewebshomogenaten von Operations-Präparaten ergaben, daß die Enzyme in den einzelnen Organen charakteristische qualitative und quantitative Verteilungen aufweisen.

Enzym-Aktivitäten in Bücher-Einheiten
je 100 mg
Extrakt-Protein. (BE) = 1,05 um/ml/h

Enzym-Muster menschlicher Gewebe

aus: E.Schmidt und F.W.Schmidt (1961)



Delbrück et al. (1959) untersuchten das Enzymverteilungsmuster in einigen Organen der Ratte. Das Organmuster des Rattengehirns gleicht qualitativ in etwa demjenigen des Menschen.

Für die eigenen Untersuchungen wurden diejenigen Enzyme bestimmt, deren häufiges Auftreten im Gehirn durch die Arbeiten von Schmidt und Schmidt (1961), sowie von Delbrück et al. (1959) bekannt geworden sind. Zusätzlich untersuchten wir die CK und die den elektrophoretisch rasch wandernden Isoenzymen der LDH entsprechende α-HBDH. Um Aussagen über die Leberfunktion und -beteiligung machen zu können, wurden außerdem AP, LAP und die ChE. bestimmt.

3. Diskussion der Einzelenzyme

MDH (E C 1.1.1.37)

Die Malatdehydrogenase kommt in 2 verschiedenen Isoenzymen vor, die eine unterschiedliche Lokalisation in der Zelle haben. Man unterscheidet die cytoplasmatische MDH (c-MDH) und die mitochondrale MDH (m-MDH).
Als Enzym des Zitronensäurezyklus ist ihre Verteilung ubiquitär, wobei die Großhirnrinde die höchsten Konzentrationen aufweist.
Das Erscheinen von m-MDH weist auf schwere Zellschäden hin. (Garbus, 1971).
In unseren Versuchen wurden die beiden Isoenzymfraktionen nicht differenziert. Der starke Aktivitätsanstieg auf nahezu das Dreifache des Ausgangswertes als Folge der Traumatisierung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Heller (1973) und (1969) und Hausdörfer (1973), die sowohl in klinischen Studien, als auch in Tierversuchen einen deutlichen Anstieg der MDH fanden. Die Dexamethason-Therapie war mit keiner Veränderung der MDH-Aktivität verbunden. Dies erscheint zunächst nicht erklärbar, denn zahlreiche andere Enzyme antworten auf die Therapie mit einer deutlichen Senkung ihrer Aktivitäten.
Zieht man jedoch die teilweise mikrosomale Lokalisation in Betracht, so besteht die Möglichkeit, daß die den Glucocorticosteroiden zugeschriebene membranstabilisierende Wirkung an der Mikrosomenmembran nicht in dem Ausmaße wirksam werden kann, wie an der Zellmembran, da ja die Mikrosomen auf Grund ihrer intrazellulären Lage für die exogenen Steroide schwerer zugänglich sind. Dies könnte dazu führen, daß sich die Mitochondrienmembran in einem durch Steroide unbeeinflußten Zustand befindet, so daß eine Senkung der Enzymaktivitäten auf Grund der Therapie nicht zu erwarten wäre, insbesondere dann, wenn der Anteil an m-MDH hoch ist.

Aldolase (E C 4.1.2.13)

Die Aldolase erreicht im Gehirn die höchsten Konzentrationen. Bergmeyer (1974).
Sie stellte sich bei unseren Untersuchungen als ein außerordentlich deutlich und empfindlich reagierendes Enzym heraus. Obwohl nach Seitz et al. (1972) eine Korrelation zwischen Enzymanstieg im Liquor und den Aktivitäten im Serum nicht besteht, erweist sich die Aldolase auf Grund der posttraumatischen Störung der Bluthirnschranke als guter Indikator für schwere intracranielle Gewebszerstörungen (Kulhanek und Mastny, 1963). Außerdem war mit Hilfe der Aldolase eine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie möglich.
Wir fanden bei der therapierten Gruppe III ein Absinken des Mittelwertes auf nahezu normale Werte. Der stabilisierende Einfluß von Glucocorticosteroiden auf die Zellmembran, sei es über einen Antagonismus zu biogenen Aminen wie Serotonin und der Hemmung ihrer Freisetzung, Long et al. (1972), oder über einen direkten Einbau von Glucocorticosteroidmolekülen in die Membran, Long et al. (1972), kommt deutlich zum Ausdruck.

CK (E C 2.7.3.2)

Das Enzym kommt in 3 Isoenzymen vor. Die höchste Creatin-Kinase-Aktivität wird mit Abstand in der Skelettmuskulatur nachgewiesen, gefolgt vom Hirngewebe und von der Herzmuskulatur.

Die Ursache des auch von uns gefundenen Enzymanstiegs im peripheren Blut nach der Traumatisierung wird von Heller (1973) als Folge des hypoxisch geschädigten Herzmuskels interpretiert.
Der Quotient CK/GOT nach Szasz (1972) ergab in unseren Versuchen einen Grenzwert von 9, so daß sich eine eindeutige

Differenzierung in Herzmuskel- oder Skelettmuskelschädigung nicht vornehmen ließ.
Möglicherweise sind intracerebrale Gewebsschädigungen und hypoxisch bedingte Skelett- und Herzmuskelschädigungen an der Erhöhung des Enzymspiegels beteiligt.
Weitere Untersuchungen, insbesondere das Verhalten des für das Nervengewebe spezifischen Isoenzyms, könnten zur Klärung dieser Frage beitragen.
Die Therapie führte auch für die CK zu einer Senkung ihrer Aktivität. Die CK ist damit ein Parameter, der die oft beobachtete Verbesserung des klinischen Bildes objektiv dokumentiert.

ChE. (E C 3.1.1.8)

Die (Pseudo-) Cholinesterase wird in der Leber synthetisiert und an das Plasma abgegeben, wo sie nach neueren Anschauungen im Zusammenspiel mit einer Acetylase selbsttätig die Homoiostase des freien Cholins reguliert (Funnel, 1965).
Da ihre Substrat-Spezifität gering ist, spaltet sie auch zahlreiche nicht physiologische Ester. Von der ChE. sind fünf Isoenzyme bekannt.
Die Synthese der Cholinesterase ist eine komplexe Leistung der Leberparenchymzelle. Schon geringfügige subklinische Leberschädigungen genügen, um ihre Produktion zu unterbrechen. Die bei malignen Tumoren, Geisteskrankheiten, Infektionen, chronischen Anämien und Urämien beschriebene Hypenzymie ist eine sekundäre Folge der bei diesen Krankheiten negativen Stickstoffbilanz (Richterich, 1973).
Fraktionierte Cholinesterasebestimmungen im Liquor ergaben, daß es nach substantiellen Hirnschädigungen zu einer Verminderung der "spezifischen Cholinesterase" und zu einer Erhöhung der unspezifischen Cholinesterase bei gleichzeitiger Abnahme der Gesamtcholinesterase-Aktivität kommt. (Tower, 1949).

In den von uns durchgeführten Serumuntersuchungen der unspezifischen Cholinesterase fanden wir 18 Stunden nach der Traumaapplikation einen merkbaren Abfall der ChE-Aktivität.

Zu entsprechenden Ergebnissen kamen Heller und Oldenkott (1969), die bei 25 Schädelhirnverletzungen nachweisen konnten, daß nach einem initialen Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Unfallereignis ein kontinuierlicher Abfall der Cholinesterase-Werte eintritt.
Das Austreten der ChE. aus dem Gehirn in den Liquor führt demnach zu keiner Erhöhung der Serumwerte bzw. der Enzymaustritt ist möglicherweise überlagert von einer Funktionsbeeinträchtigung der Leber, die auch im Anstieg der GPT-Aktivitäten zum Ausdruck kommt. Der von Heller et al. (1972) gefundene initiale Anstieg der Cholinesterase innerhalb der ersten 24 Stunden konnte 18 Stunden nach dem Schädel-Hirn-Trauma nicht nachgewiesen werden.
Bedingt durch die Therapie kam es zu einer starken Erhöhung der ChE-Aktivitäten auf einen Wert, der deutlich über dem Mittelwert der Kontrolltiere lag.
Auf Grund der therapeutisch verbesserten Stoffwechselsituation scheint die Leber in der Lage zu sein, eine überschießende Cholinesterase-Produktion zu ermöglichen.

LAP (E C 3.4.11.1)

Die Leucin-Aminopeptidase läßt sich in fast allen menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten nachweisen. Der diagnostische Wert des LAP-Tests im Serum liegt in erster Linie auf dem Gebiet der Erkrankungen der Leber- und Gallenwege.
Leberparenchymschäden mit entsprechender Zellschädigung können mit erhöhter LAP-Aktivität im Serum einhergehen. In der Literatur finden sich keine Angaben über LAP-Bestimmungen beim experimentellen Schädel-Hirn-Trauma. In unseren

Versuchen hatte die LAP-Bestimmung die Aufgabe als zusätzlicher Parameter Aussagen über die Funktion der Leber zu machen, die als das enzymreichste Organ Ursache für extracranielle Enzymerhöhung sein könnte.
Das Mittelwertverhalten der LAP erwies sich nach der Traumaapplikation als unspezifisch. Als Folge der Therapie beobachteten wir einen statistisch signifikanten Abfall der LAP, was auf die generell enzymaktivitätssenkende Wirkung des Dexamethasons zurückzuführen ist (Schmidt und Schmidt, 1963).

Alk. Phosphat. (E C 3.1.3.1)

Unter "alkalischer Phosphatase" versteht man eine Gruppe relativ unspezifischer Enzyme, die Phosphatester bei einem pH-Optimum im alkalischen Bereich spalten. Ihre Lokalisation ist das Darmepithel, die proximalen Nierentubuli und die Osteoblasten. Die alk. Phosphat. wurde im Hinblick auf die Erfassung von Leberaffektionen als extracranielle Ursache für Enzymanstiege bestimmt. Weder durch die Traumatisierung, noch therapeutisch wurde die alk. Phosphat. in ihrem Mittelwertverhalten beeinflußt, so daß mit einer schweren Beeinträchtigung der Leber sicher nicht zu rechnen ist. Leichte, hypoxisch bedingte Leberschädigungen werden durch normale alk. Phosphat.- und LAP-Werte nicht ausgeschlossen.

GPT (E C 2.6.1.2)

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase ist ein Enzym, das eine relative Leberspezifität aufweist. Ihre biologische Aufgabe liegt in der Gluconeogenese. Da die GPT im Hirngewebe keine sehr hohen Aktivitäten aufweist, ist sie für die Beurteilung von Diagnose und Therapie des Schädel-Hirn-Trau-

mas wenig geeignet. Selbst nach schweren Hirnkontusionen fanden Heller und Mitarb. (1969) normale GPT-Konzentrationen
Auch Kalitala und Mitarb. (1968) fanden bei Liquoruntersuchungen keine GPT-Erhöhungen.
Bei unseren Untersuchungen erwies sich die GPT-Erhöhung als Trauma-Folge zwar als statistisch signifikant, war aber mit nur 12 mU/ml quantitativ so gering, daß diagnostische Schlüsse kaum zu ziehen waren. Die leichte Aktivitätserhöhung sehen wir im Zusammenhang mit Störungen der Herz-Kreislauffunktion und hypoxisch bedingten leichten sekundären Leberschädigungen.
Die Folge der Therapie war eine Aktivitätssenkung um insgesamt 7 mU/ml, die sich auf Grund der kleinen Standardabweichungen als signifikant erwies. Die Dexamethasonbedingte allgemeine Verbesserung der Stoffwechselsituation kommt darin zum Ausdruck. Dennoch besteht keine Möglichkeit mit Hilfe der GPT zu einer Beurteilung der Therapie zu kommen.

GOT (E C 2.6.1.1)

Die Glutamat-Oxalat-Transaminase ist ein ubiquitäres Enzym und kommt in fast allen Organen vor. Das Enzym existiert in 2 molekularen Spezies als m-GOT, die in den Mitochondrien lokalisiert ist und klinisch überwiegend bei Nekrosen ins Plasma übertritt, und als c-GOT, die im Cytoplasma vorkommt und schon bei Permeabilitätsstörungen der Zellmembran ins Serum übertritt.
Die höchsten Konzentrationen des Enzyms finden sich im Herzmuskel, etwas niedriger liegt die Konzentration im Gehirn und wiederum etwas niedriger z.B. in Leber und Fettgewebe.

Bei dieser Verteilung des Enzyms und unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die GOT eines der zuerst bestimmten und rein dargestellten Enzyme ist, kann man verstehen, daß versucht wurde sie zur Diagnostik und der Beurteilung des the-

rapeutischen Verlaufs bei einer Vielzahl von Erkrankungen heranzuziehen.
Insbesondere zur Diagnostik von Myokardinfarkt und Lebererkrankungen ist sie ein weitverbreitetes Hilfsmittel.
Auch im Rahmen der Enzymuntersuchungen zur Diagnose substantieller Hirnläsionen ist die GOT das am eingehendsten untersuchte Enzym. Wakim et al.(1956) konnten einen Anstieg der GOT-Aktivitäten im Liquor nach experimenteller Zerstörung der Gehirnsubstanz von Versuchstieren nachweisen.
Smith (1960) beobachtete, daß zwischen dem Ausmaß einer Zerstörung von Nervengewebe und der Höhe der GOT-Aktivitäten im Liquor eine enge Beziehung besteht, und beschreibt, daß die Prognose um so schlechter sei, je höher die GOT ansteige.
Diese Ergebnisse wurden von Singh (1966) bestätigt. Er stellte fest, daß der GOT-Anstieg im Liquor in den meisten Fällen mit der klinischen Manifestation und der Nervengewebezerstörung korreliert. Heller und Mitarb. (1969) untersuchten die Serum-GOT-Werte bei 25 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und konnten zeigen, daß sehr hohe GOT-Werte vom ersten bis zum dritten Tag nach dem Unfallereignis, besonders aber bei tödlichem Verlauf, vorlagen. Die Bestimmung der Transaminasen-Aktivitäten im Serum und im Liquor hat erbracht, daß sich eine GOT-Erhöhung in stärkerem Ausmaß im Liquor als im Serum widerspiegelt (Dragon und Pataky, 1962).
Die von uns gefundenen GOT-Werte im Serum stimmen quantitativ in etwa mit den Ergebnissen von Wakim und Mitarb. überein. Wir erhielten 18 Stunden nach der Traumaapplikation einen durchschnittlichen Enzymanstieg um ca. 90 %, (110 % bei Wakim und Mitarb., 1969).
Die Therapie führte zu einem statistisch signifikanten Abfall der Serumaktivität. Wenn von einer Übereinstimmung der Höhe der Enzymspiegel mit der Schwere der Erkrankung gesprochen wird (Bergmeyer, 1974), so hat die Dexamethason-Therapie günstige Auswirkungen auf Prognose und Verlauf

des isolierten Schädel-Hirn-Traumas.

α-HBDH (E C 1.1.1.27)

Die sogenannte α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase ist kein Enzym sui generis, sondern entspricht den elektrophoretisch rasch wandernden Lactatdehydrogenase-Isoenzymen. Sie kommt vor allem in Geweben und Organen mit hohem Sauerstoffverbrauch und großer Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel vor, wie Gehirn und Herzmuskel (Richterich, 1973).
Im Serum findet man daher bei Herzmuskel- und Gehirnschädigung vorwiegend die Isoenzyme 1 und 2, d.h. eine relativ hohe α-HBDH-Aktivität, bei Schädigungen von Skelettmuskulatur oder Leber überwiegend das Isoenzym 5, d.h. eine normale oder relativ erniedrigte α-HBDH-Aktivität.
Obwohl durch andere Enzyme wie MDH, Aldolase, CK eine Gewebszerstörung deutlich dokumentiert wurde, zeigte die α-HBDH in unseren Versuchen nach 18 Stunden keine Erhöhung ihrer Aktivitäten als Folge der Traumaapplikation. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Hausdörfer et al. (1973), die 1 Stunde nach Traumaapplikation ebenfalls keine Erhöhung der α-HBDH nachweisen konnten.
Anläßlich klinischer Studien konnten Hausdörfer et al. (1973) nachweisen, daß es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der α-HBDH erst nach 2 - 5 Tagen kommt. Rabow et al. (1971) untersuchten die LDH_1-Fraktion bei 40 Patienten mit den klinischen Zeichen einer Hirnkontusion. Bereits am ersten Tag fand sich ein statistisch signifikanter LDH_1-Anstieg, der bis zum 7. Tag weiter anwuchs.
Bei Patienten mit subduralen Hämatomen wurden zeitlich verzögerte Enzymerhöhungen gefunden. Als Ursache dafür wird eine der cerebralen Ischämie folgende Zellzerstörung diskutiert, die im Gegensatz zur primären Hirnzelläsion zu einem späteren Zeitpunkt erkennbar wird. Da in unseren Versuchen der Anteil an subduralen Hämatomen mit 28 bzw. 33 % der Tiere relativ hoch liegt, und die Blutabnahme schon 18

Stunden nach der Traumatisierung erfolgte, war eine ausgeprägte Aktivitätserhöhung demnach für die α-HBDH nicht zu erwarten. Als Folge der Therapie stellte sich eine statistisch signifikante Enzymaktivitätserniedrigung ein, wobei ein Mittelwert erreicht wurde, der deutlich unter dem der Nullgruppe lag. Dies hat 2 Gründe: Zum einen führt die Cortison-Therapie zu einer Senkung von Enzym-Aktivitäten unabhängig vom Ausgangswert (Schmidt und Schmidt, 1963). Andererseits wurden die Tiere während der Versuche insgesamt 8 mal injiziert, so daß injektionsbedingte Aktivitätserhöhungen in Erwägung zu ziehen sind. Zwar wurden alle Tiere gleich oft injiziert, doch ist eine Wirkung des Dexamethasons auch auf die bei der mehrmaligen Injektion geschädigten Zellen denkbar, so daß bei Enzymen, die als Folge der Traumatisierung keine Aktivitätserhöhungen aufwiesen, die Therapie eine Senkung der injektionsbedingten Aktivitäten bewirkte. Die Folge waren Enzymkonzentrationen, die unter denjenigen der gleich oft injizierten Kontrollgruppe lagen.

LDH (E C 1.1.1.27)

Die Lactatdehydrogenase katalysiert die Reaktion:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH}_2 \rightleftharpoons \text{Lactat} + \text{NAD}$$

Da es sich hier um eine Schlüsselreaktion der Glycolyse handelt, kommt das Enzym in allen Zellen vor. In der Literatur stehen für Schädel-Hirn-Traumen die Untersuchungen der Liquor-LDH im Vordergrund.

Seitz et al. (1972) fanden eine deutliche Erhöhung der LDH im Liquor nach Einführen eines aufblasbaren Ballons in den Epiduralraum bei Bastardhunden.

Kaltiala et al. (1968) konnten eine deutliche Erhöhung der Liquor-LDH bei Patienten mit einer Contusio cerebri nachweisen, während sich die Serum-Werte unspezifisch verhielten.

Hausdörfer et al. (1973) fanden eine Stunde nach mechanischer Traumaapplikation am Schädel des Meerschweinchens keine LDH-Aktivitätserhöhung im Serum. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, die 18 Stunden nach der Traumatisierung im Serum keine Änderung des LDH-Mittelwerts erbrachten.
Möglicherweise ist die LDH mit ihrem neben der Aldolase höchsten Molekulargewicht von 139.000 nicht in der Lage, im selben Umfang wie andere Enzyme die Bluthirnschranke zu überwinden.
Für den bei der therapierten Gruppe III beobachteten signifikanten Abfall der Enzymwerte gegenüber den Kontrolltieren in der Gruppe I gelten die bereits im Rahmen der α-HBDH diskutierten Punkte.

4. Diskussion der Stoffwechselparameter des Hämoglobins und des Hämatokrits.

ATP

Eine substantielle Hirnschädigung ist verbunden mit Störungen der Mikrozirkulation (Smith,D.R., 1969).
Dies führt zu einem hypoxischen Zustand, der eine Störung des Zellstoffwechsels zur Folge hat. Es kommt zum Ansteigen des anaeroben Stoffwechsels, der zu zunehmender Azidose und Hyperlactatazidämie führt. Die Folge ist eine Umkehr der Endreaktion der anaeroben Glykolyse. Das vermehrt anfallende Lactat wird zu Pyruvat umgesetzt, wobei $NADH_2$ entsteht, das nun wiederum die Glykolyse und damit auch die ATP-Synthese hemmt (Girke, 1974).
Die von uns gemessenen pH-Veränderungen des peripheren Blutes im Sinne einer Azidose, als Folge der Traumatisierung, könnten das von uns gefundene Absinken des ATP-Spiegels im Blut erklären. Insbesondere die intraerythrozytäre Glykolyse scheint beeinträchtigt zu werden. Inwieweit das Gehirn für

das Absinken des ATP-Spiegels verantwortlich ist, läßt sich in diesem Zusammenhang nicht klären.
Hausdörfer et al. (1973) fanden bei ihren Experimenten 1 Stunde nach dem Trauma signifikant erhöhte ATP-Werte im Gehirn und im Blut. Dies scheint aber ein vorübergehender Zustand zu sein. In unseren Untersuchungen war 18 Stunden nach dem Trauma die ATP-Konzentration gegenüber dem Normbereich erniedrigt.
Die Therapie bewirkte eine völlige Normalisierung des ATP-Spiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe und ist wohl auch als Folge der pH-Normalisierung im peripheren Blut zu sehen.

Pyruvat und Lactat

Bei hypoxischen Zuständen entsteht Lactat aus Glucose, wobei anaerob ein Mol ATP pro Mol entstandenem Lactat gebildet wird.
Die von uns beobachteten Anstiege der Pyruvat- und Lactat-Konzentrationen sind in diesem Zusammenhang zu sehen, obwohl nur der Lactatanstieg ein deutliches und signifikantes Ergebnis erbrachte.
Lactat- und Pyruvatmoleküle scheinen in der Lage zu sein, auf Grund der Traumatisierung aus dem Gehirn auszutreten und damit pathophysiologische Ereignisse im Gehirn wiederzuspiegeln, wenn auch die Konzentrationsbestimmungen im Liquor zu noch eindeutigeren Ergebnissen führen (Mezel und Zimmermann, 1971). Die Lactat und Pyruvatanstiege wurden in unseren Versuchen durch die Therapie unter den Mittelwert der Kontrolltiere gesenkt.
Vergleichen wir unsere Resultate mit denjenigen anderer Autoren, die insbesondere die prognostische Wertigkeit hoher Lactat-Spiegel untersuchten, so ergeben sich nur geringe quantitative Unterschiede. Hewritz und Wolfson (1969) korrelierten Veränderungen des cerebralen Lactatmetabolismus mit der Überlebensfähigkeit des Gehirns nach verschiedenen

Läsionen. Auch Schweizer und Howland (1968) und Vitek et al. (1971) begrenzten ihre prognostischen Aussagen auf Lactatbestimmungen. Weil et al. (1970) fügten Pyruvatbestimmungen hinzu, die ebenfalls als diagnostisches und prognostisches Kriterium dienten.

Blutzucker

Die Glucose nimmt eine zentrale Stellung im Stoffwechsel ein. Sie besitzt eine Schlüsselposition an der Verzweigungsstelle verschiedener Stoffwechselwege. Alle Organe sind zum Abbau der Glucose befähigt, können ihren Energiebedarf aber auch aus Fett- und Aminosäurenabbau decken. Lediglich das ZNS ist unbedingt auf die Zufuhr von Glucose angewiesen.

Untersuchungen über den Gehalt von Glucose im Gehirn und im Serum nach einer Barbiturat-Anästhesie ergaben höhere Glucosekonzentrationen der narkotisierten Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe (Maymann, 1964).
Die Ursachen sieht der Autor in der während der Narkose auftretenden Dämpfung des Stoffwechselgeschehens im Gehirn, bei gleichzeitig normalem Glucosetransport vom Blut in das Gehirn.
Die in unserer Untersuchungsreihe gefundenen Werte für die Blutglucose zeigten eine Erhöhung des Mittelwerts um 15 mg/100 ml als Folge des Schädel-Hirn-Traumas. Statistisch erwies sich dieses Ergebnis allerdings als nicht signifikant.

Als Erklärung für die Erhöhung der Glucosekonzentration im peripheren Blut wären Störungen der Mikrozirkulation denkbar, so daß es zu einer Beeinträchtigung der Glucoseutilisation kommt.
Zusätzlich sind stoffwechselregulatorische Mechanismen in Erwägung zu ziehen. Nach einem Trauma kommt es zu einem stark erhöhten Sympathicustonus, und damit zu einer Mobilisation von Depotglycogen, was eine Hyperglycämie zur Folge hat. Inwieweit die Narkose am vorgeschädigten Gehirn für

das Zustandekommen der Konzentrationserhöhung verantwortlich ist, muß dahingestellt bleiben.
Die Therapie führte zu einer signifikanten Senkung der erhöhten Blutzuckerwerte auf leicht subnormale Konzentrationen. Ob dieser therapeutische Effekt durch die Verbesserung der Mikrozirkulation oder durch einen Eingriff in die hormonelle Regulation bewirkt wird, läßt sich in diesem Zusammenhang nicht klären. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die Glucoseutilisation durch die Therapie gebessert wird.
Zu einer diabetogenen Stoffwechsellage kam es im Rahmen der 36-stündigen Dexamethason-Therapie nicht.

2,3 DPG

Der spezifische Effekt organischer Phosphate, besonders des 2,3 DPG, ist in seiner Bedeutung für die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins seit den grundlegenden Arbeiten von Benesch und Benesch (1967), Chanutin und Curnisch (1967) und Siggard-Andersen (1972) bekannt. Sie berichteten, daß die O_2-Affinität von menschlichen Hämoglobinlösungen durch den Zusatz von 2,3 DPG vermindert werden kann.
Nach einer Reduzierung der 2,3 DPG-Konzentrationen in intakten Erythrocyten konnten Engel und Duc (1968) eine Rechtsverschiebung der O_2-Bindungskurve nachweisen.
Das 2,3 DPG erweist sich damit als ein wichtiger Regulator für die O_2-Affinität des Hämoglobins im Erythrocyten.

Unter hypoxischen Bedingungen kommt es zu einem Anstieg der 2,3 DPG-Werte. Dadurch wird der Hämoglobin-Sauerstoff für die Gewebe besser erreichbar.
Dies konnten wir mit unseren Ergebnissen bestätigen. Die 2,3 DPG-Werte zeigten 18 Stunden nach der Traumatisierung einen leichten Anstieg, der allerdings als nicht signifikant zu werten war.
Die Therapie bewirkte eine Besserung des hypoxischen Zustandes insgesamt und damit auch eine Normalisierung der

2,3 DPG-Werte.

Anorganischer Phosphor

Die Bestimmungen für den anorganischen Phosphor erwiesen sich sowohl für die Traumagruppe, als auch für die Therapiegruppe als unspezifisch. Die von Hausdörfer et al. (1973) gefundene Erhöhung des an. Phos. im Tierexperiment als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas konnten wir nicht bestätigen.

Astrup (1970) untersuchte die Zusammenhänge zwischen 2,3 DPG und an. Phos. und fand eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern. In der Literatur finden sich keine weiteren Angaben über das Verhalten des anorganischen Phosphors beim experimentellen Schädel-Hirn-Trauma.
Eine Beurteilung des Schädel-Hirn-Traumas und seiner Therapie ist in unseren Versuchen mit Hilfe dieses Parameters nicht möglich. Diagnostische Bedeutung hat der anorganische Phosphor bei Hyperparathyroidismus, Osteomalzie, Rachitis, Phosphatdiabetes, Fanconi-Syndrom und bei Resorptionsstörungen im Darm.

Hämoglobin und Hämatokrit

Im Anschluß an die Traumaapplikation wiesen 28 % der Tiere in Gruppe II und 33 % der Tiere in Gruppe III subdurale Hämatome auf.
Bei 27 % der Tiere in Gruppe II und 31 % der Tiere in Gruppe III kam es zum Austritt von Blut aus der Nase. Sowohl die subduralen Hämatome, als auch das Nasenbluten waren die Ursachen für das Absinken des Hämoglobins. Auf Grund der engen Korrelation von Hämatokrit und Hämoglobin zeigte der Hk ein gleichsinniges Verhalten.
Eine Veränderung der Blutungshäufigkeit durch die Therapie konnten wir nicht beobachten. Statistische Unterschiede der

Hämoglobin- und Hämatokritbestimmungen zwischen den Gruppen II und III ergaben sich nicht, so daß von einem Einfluß der Therapie auf die Prävention von Blutungen nicht gesprochen werden kann.
Die in Tab. 3 dokumentierten Zahlen zeigen bei der therapierten Gruppe III etwas höhere prozentuale Anteile an Blutungen. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Durchschnittsgewicht der Gruppe III etwas niedriger lag und die Schädigungen daher etwas umfangreicher waren als bei Gruppe II, trotz der am Gewicht orientierten Traumatisierung, die in Schritten von 250 g Tiergewicht erfolgte.

5. Diskussion der Blutgasanalyse

Veränderungen der Mikrozirkulation, lokale Hypoxie und Azidose, sowie eine durch den Hirndruck beeinträchtigte Atumungsregulation führen bei cerebral traumatisierten Tieren zu Störungen des Säure-Basen-Haushalts im peripheren Blut. Im folgenden werden die gemessenen Einzelparameter der Blutgasanalyse diskutiert.

SO_2

Die Sauerstoffsättigung zeigte bei allen 3 Gruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen. Sie wurde bestimmt, um das Gesamt-CO_2, die aktuelle Bicarbonat-Konzentration und die korrigierte Bicarbonat-Konzentration nach van Slyke auf die jeweils aktuelle O_2-Sättigung zu beziehen, da in Folge der verschiedenen isoelektrischen Punkte von Oxyhämoglobin und reduziertem Hämoglobin, das Basen-Bindungsvermögen von Oxyhämoglobin deutlich größer ist, als von reduziertem Hämoglobin (Heisler-Schorer, 1970).

PO_2

Der PO_2 war 18 Stunden nach der Traumaapplikation im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert. Lediglich die Therapie erbrachte einen leichten statistisch nicht signifikanten Anstieg.
Mezel und Zimmermann (1971) berichten in klinischen Studien bei Schädelhirn-Verletzten, die je nach Schweregrad der Verletzung in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt wurden, über Anstiege des PO_2 bei den schwer Schädel-Hirn-Traumatisierten, und über Abfälle des PO_2 bei den leichter geschädigten.
Möglicherweise liegt die Schwere der Schädigung bei unseren Tieren zwischen den Gruppen II und III von Mezel und Zimmermann (1971), obwohl der direkte Vergleich von Tierexperimenten mit klinischen Untersuchungen als problematisch anzusehen ist.
Die Veränderungen des PO_2 im Liquor sind nach Seitz et al. (1972) im Liquor wesentlich ausgeprägter als im arteriellen Blut.

pCO_2

Ein charakteristisches Verhalten wies der pCO_2 auf. Die Traumatisierung führte zu einer leichten nicht signifikanten Erhöhung des pCO_2. Für die von Zupping (1970) gefundene Erniedrigung des pCO_2 nach Schädel-Hirn-Trauma bei Patienten ergab sich daher in unseren Experimenten kein Anhalt. Wir erklären die Zunahme des pCO_2 durch die atemdepressive Wirkung des Hirnödems. Zunehmender Hirndruck führt zur Verlangsamung der Atmung (Müke, 1975). Die Tiere sind daher nicht in der Lage auf die entstandene azidotische Stoffwechsellage adäquat zu reagieren, was zu einer fehlenden respiratorischen Kompensation führt, wobei die pCO_2-Werte normal bleiben. Erst durch die Therapie, die bei Gruppe II einen starken Abfall der pCO_2-Werte bewirkte, wurde

auf Grund einer verbesserten Atemtätigkeit eine volle respiratorische Kompensation der Azidose möglich, was sich in einer Normalisierung des pH ausdrückte.

pH

In dieselbe Richtung weisen die Ergebnisse der Wasserstoffionenkonzentrationen. Die durch das Trauma hervorgerufenen anaeroben Stoffwechselvorgänge, der Lactat-Anstieg und die konsekutive metabolische Azidose führten zu einem pH-Abfall. Dieser konnte erst durch die Therapie wieder respiratorisch kompensiert werden. Eine Normalisierung des pH bei Gruppe III war die Folge.

Ges. CO_2, Act. Bic., Kon, Korrg. Bic., Konz. nach van Slyke, Standard-Bicarbonat

Das Ges. CO_2 setzt sich aus der aktuellen Bicarbonat-Konzentration und der physikalisch gelösten CO_2-Menge zusammen. Sie ist stark vom p CO_2 und von überschüssiger Säure oder Base im Blut abhängig.
Zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts ist die aktuelle Bicarbonat-Konzentration insofern günstiger als das Gesamt CO_2, da hierbei bereits die physikalisch gelöste Menge CO_2 subtrahiert ist, die im Säure-Basen-Haushalt wenig Bedeutung hat. Eine Differenzierung der Störungen des Säure-Basen-Haushalts läßt sich aber nur mit Hilfe des p CO_2 oder des pH-Wertes vornehmen, denn die aktuelle Bicarbonat-Konzentration ist vom p CO_2 und überschüssiger Säure und Base im Blut abhängig (Heisler-Schorer, 1970). Die korrigierte Bicarbonat-Konzentration nach van Slyke ist die auf den pH 7,4 standardisierte Bicarbonat-Konzentration. Die Änderung dieser Größe zeigt eine metabolische Störung an.

Standard-Bicarbonat ist die Bicarbonat-Konzentration im

Plasma von Blut, das bei 38°C mit p CO_2 = 40 mm Hg äquilibriert worden ist und dessen Hämoglobin vollständig mit O_2 gesättigt ist. Auch diese Größe zeigt durch Ausschaltung der respiratorischen Komponenten metabolische Störungen an.

Alle vier Größen erbrachten für unsere Kontrollgruppe Werte im Bereich der Norm. Der Abfall als Folge des Traumas, der sich besonders beim Standard-Bicarbonat als signifikant erwies, spricht bei gleichzeitiger pH-Erniedrigung für eine nicht kompensierte metabolische Azidose. Die gefundenen hohen Lactat-Werte, als Indikator für anaerobes Stoffwechselgeschehen sind dafür als Ursache anzusehen. Auch Mezel und Zimmermann (1971), Seitz et al. (1972) und Zupping (1970) fanden in klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen eine Senkung der Standard-Bicarbonat-Konzentrationen als Ausdruck der metabolischen Azidose.

Bemerkenswert ist, daß die Therapie zu keiner Erhöhung der Bicarbonat-Konzentrationen führte; die Werte für die Gruppe III lagen leicht unter denjenigen der Gruppe II. Dies weist darauf hin, daß die Azidose nur indirekt durch eine Verbesserung der Ventilation beeinflußt wird.

Buffer Base und Base Excess

Der Begriff Buffer Base wurde erstmals von Singer und Hasting (1948) benutzt. Darunter versteht man die Summe der Puffer-Anionen im Blut. Aus einer Änderung der Puffer-Basen kann man direkt die Menge an zugeführter Säure oder Base ablesen. Die Puffer-Basen sind von der Hämoglobin-Konzentration abhängig.
Der Begriff Base-Excess ist als titrierbare Säure oder Base bei Titration zum Normalpunkt von pH = 7,4 und p CO_2 = 40 mm Hg bei 38°C und Aufrechterhaltung der aktuellen Oxigenation des Blutes definiert. Damit ist der Base Excess eine Größe, die direkt die überschüssige Menge an Säure oder Base angibt (Heisler-Schorer, 1970). Sowohl der Base

Excess, als auch die Puffer-Basen zeigten auf Grund der Azidose eine Erniedrigung ihrer Werte gegenüber der Nullgruppe als einen direkten Hinweis für überschüssige Säure. Auch die therapierte Gruppe III wies einen Überschuß an Säure auf.

Ein Schädel-Hirn-Trauma bewirkt demnach als Folge der Perfusionsstörungen, der veränderten zentralen Atmungsregulation und anaerob ablaufendem Stoffwechselgeschehen, nicht nur im Gehirn, sondern auch im peripheren Blut eine Azidose. Dies wurde durch den Anstieg des Lactats und den gleichzeitigen Abfall des Bicarbonats innerhalb der Gruppe II eindeutig dokumentiert.

Base Excess und Buffer Base ließen direkt den Überschuß an Säure erkennen.

Da die Atmungsregulation nach Schädel-Hirn-Traumen erfahrungsgemäß gestört ist, konnte eine respiratorische Kompensation nicht eintreten. Der Zustand des Säure-Basen-Haushalts war der einer nicht kompensierten metabolischen Azidose.

Die Therapie mit Dexamethason senkte zwar den Lactat-Spiegel, führte aber dennoch insgesamt nicht zu einer Veränderung der metabolischen Situation.

Ein therapeutisch nicht beeinflußbarer Bicarbonat-Spiegel macht dies deutlich.

Dennoch war der Organismus nun auf Grund der Therapie in der Lage, die entstandene Azidose respiratorisch zu kompensieren. Ein deutlicher Abfall des p CO_2 und eine Normalisierung des pH-Wertes bei leichter p O_2-Erhöhung führte bei der therapierten Gruppe III zum Zustand der voll respiratorisch kompensierten metabolischen Azidose.

Klinisch sind wohl dieselben Veränderungen der Stoffwechselsituation und der blutgasanalytischen Daten als Ursachen für die oft beobachtete Dexamethason bedingte Besserung der Patienten anzusehen so daß insgesamt von einer positiven Beeinflußung des posttraumatischen Zustandes gesprochen werden kann.

Über den Angriffspunkt der Therapie lassen sich in diesem Zusammenhang keine Aussagen treffen.
Denkbar wäre eine therapeutisch bedingte Erhaltung der zentralen Atmungsregulation, wofür die Hirndruckreduzierende Wirkung der Therapie verantwortlich sein könnte.

V. Zusammenfassung

Mit den untersuchten Enzym-Stoffwechsel- und Blutgasparametern war es möglich Aussagen über die Auswirkungen eines isolierten Schädel-Hirn-Traumas bei Meerschweinchen zu machen. Auch die therapeutische Beeinflußbarkeit der einzelnen Parameter konnte bewertet werden.
Dabei ergab sich, daß als Folge der Traumatisierung intracraniell lokalisierte Enzyme freigesetzt wurden. Nach Passage der ebenfalls beeinträchtigten Bluthirnschranke war es möglich erhöhte Konzentrationen dieser Enzyme im peripheren Blut nachzuweisen.
MDH, Ald., CK, GOT und GPT zeigten 18 Stunden nach der Traumaapplikation einen deutlichen und signifikanten Anstieg ihrer Aktivitäten. Lediglich für die LDH und die α-HBDH konnte eine Aktivitätserhöhung nicht nachgewiesen werden, was wohl auf einen zeitlich verzögerten Anstieg dieser Enzyme zurückzuführen ist.
Auf Grund der Therapie mit Dexamethason kam es posttraumatisch nur zu unwesentlichen Enzymaktivitätserhöhungen. Eine Ausnahme bildete die MDH, deren Konzentrationen im Serum durch die Therapie nicht beeinflußt werden konnten.
Diejenigen Enzyme, die der Untersuchung einer Mitreaktion der Leber dienten, wiesen darauf hin, daß im Rahmen der cerebralen Schädigung mit leichten sekundären hypoxischen Störungen der Leber zu rechnen ist, die jedoch durch die Therapie ebenfalls gut beeinflußbar waren.
Insgesamt kann davon ausgegangen werden, daß die gefundenen Enzymaktivitätserhöhungen ganz überwiegend auf die Zerstörung intracraniellen Gewebes zurückzuführen waren und sekundär hypoxisch geschädigte Organe nur unwesentlich zu Aktivitätserhöhungen beitrugen.
Die Auswertung der Blutgasanalyse ergab für die traumatisierten Tiere den Zustand einer nicht kompensierten, metabolischen Azidose, die dann auf Grund der Therapie wieder voll respiratorisch kompensiert werden konnte und damit

auch zu einer Normalisierung der von uns untersuchten Stoffwechselparameter führte.
In klinischen Untersuchungen wird oft vom "subjektiven Eindruck" einer klinischen Besserung von SHT-Patienten nach Dexamethason-Therapie gesprochen. Die direkte Übertragung unserer Ergebnisse auf klinische Bedingungen ist nicht möglich, dennoch scheint die Hauptursache der Besserung die intracranielle zelluläre Stabilisierung durch Dexamethason zu sein. Ein Anstieg von Enzymaktivitäten wird verhindert. Im Säure-Basen-Haushalt bewirkt die Therapie eine Kompensation der posttraumatisch entstanden azidotischen Stoffwechsellage und ist damit wohl ebenfalls Ursache für den gebesserten Zustand der Patienten.

VI. Graphische Darstellung der Einzelergebnisse

Bei der graphischen Darstellung der Einzelergebnisse wurden nur die p-Werte des Aspin-Tests verwendet, da der T-Test auf Grund der Ungleichheit der Varianzen in vielen Fällen nicht angewendet werden konnte.

Als Abkürzungen dienten:

N	=	Nullgruppe (Gruppe I)
Tr	=	Traumagruppe (Gruppe II)
Th	=	Therapiegruppe (Gruppe III)
s.s.	=	statistisch signifikant
s.n.s.	=	statistisch nicht signifikant

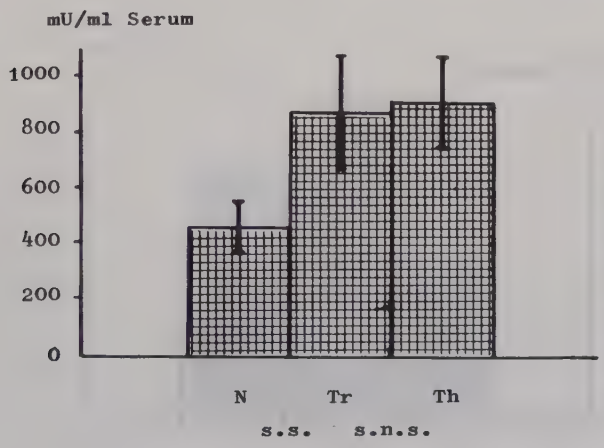


Abb. 2: Verhalten der MDH von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe

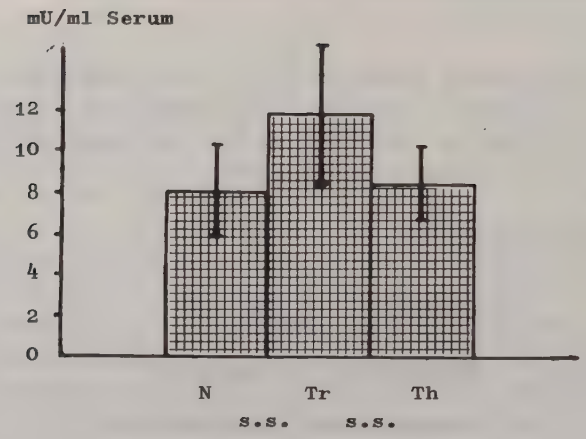


Abb. 3: Verhalten der Aldolase von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

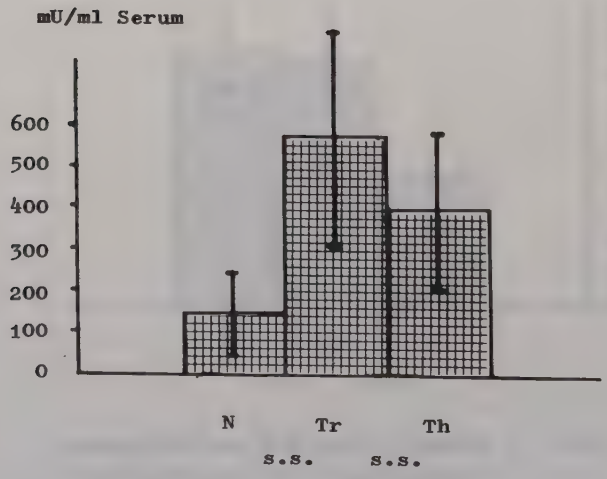


Abb. 4: Verhalten der CK von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

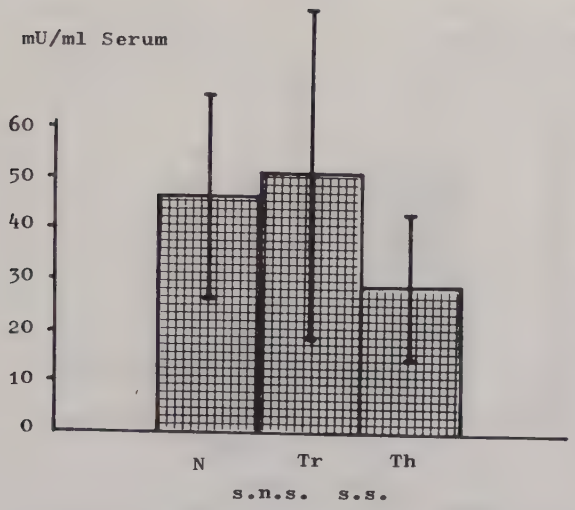


Abb. 5: Verhalten der α-HBDH von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe

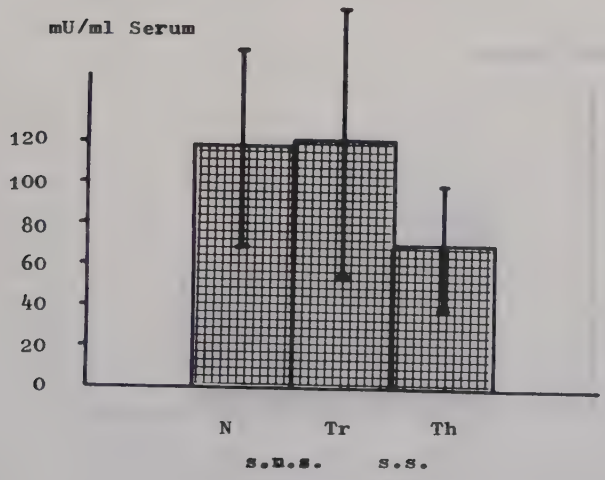


Abb. 6: Verhalten der LDH von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

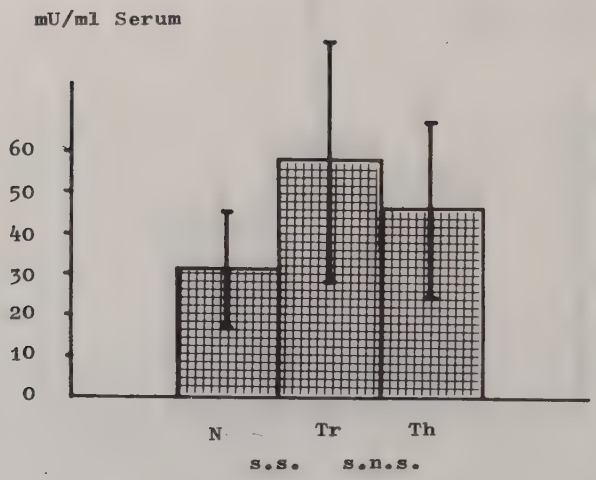


Abb. 7: Verhalten der GOT von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

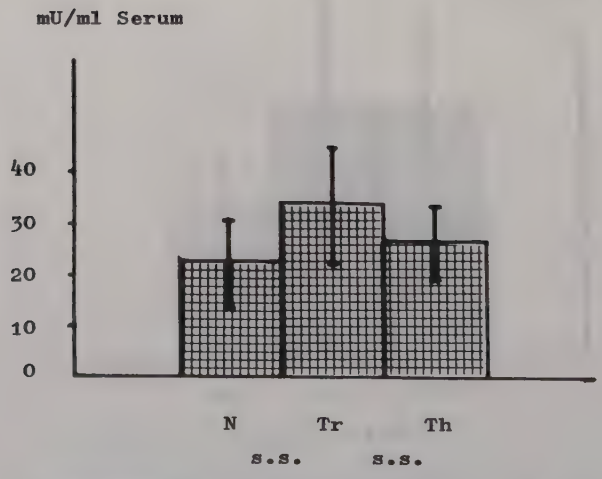


Abb. 8: Verhalten der GPT von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

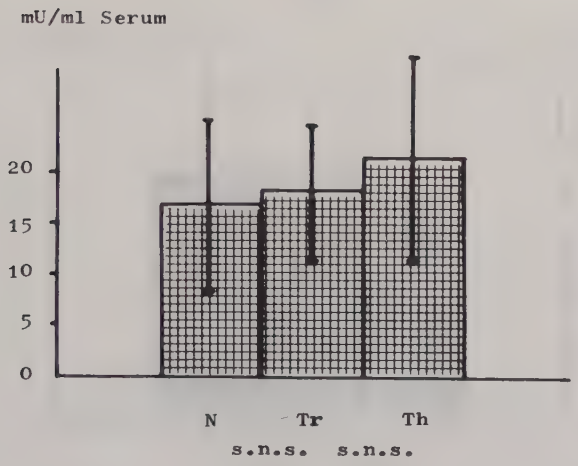


Abb. 9: Verhalten der alk. Phoshat. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

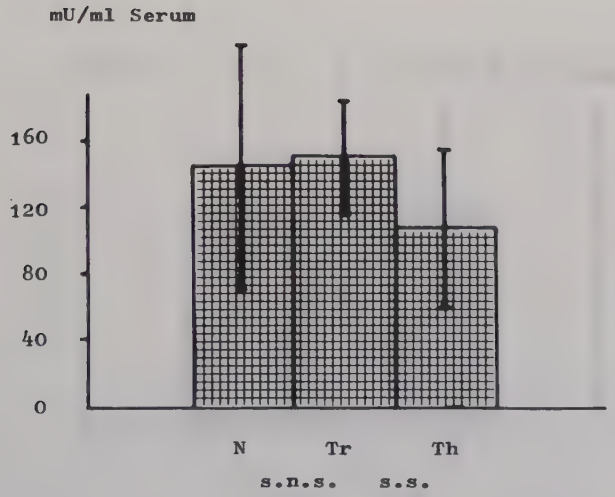


Abb. 10: Verhalten der LAP von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

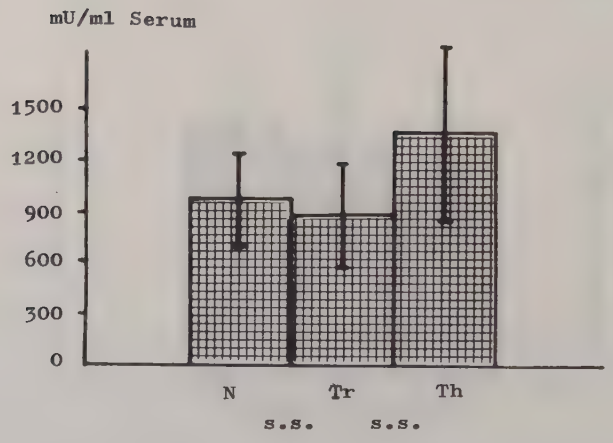


Abb. 11: Verhalten der ChE. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

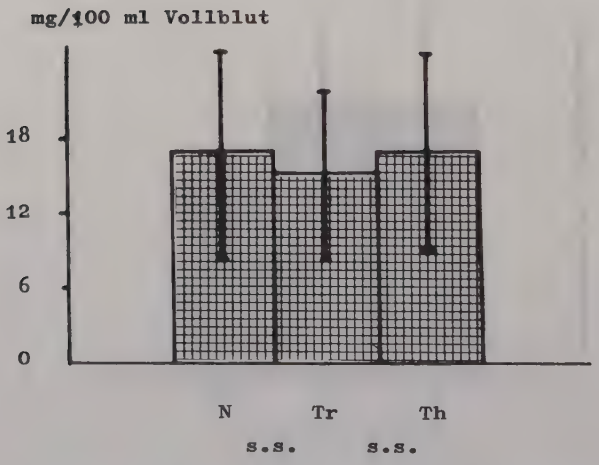


Abb. 12: Verhalten des ATP von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

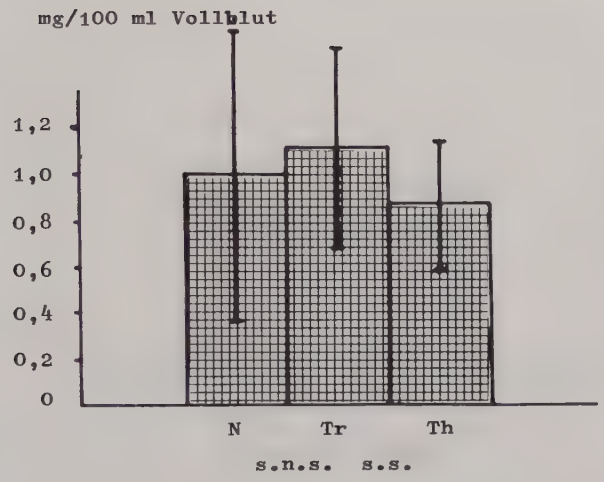


Abb. 13: Verhalten des Pyr. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

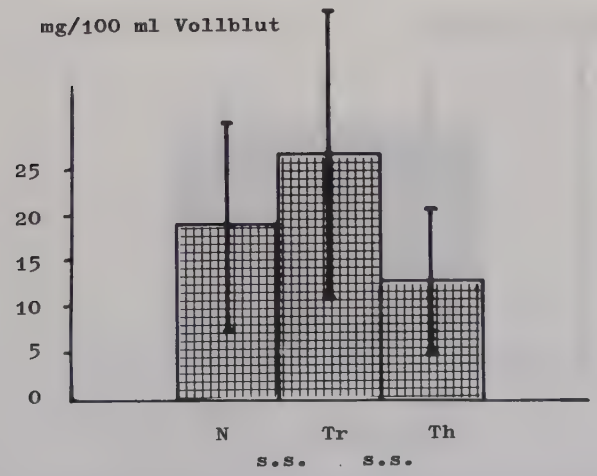


Abb. 14: Verhalten des Lac. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

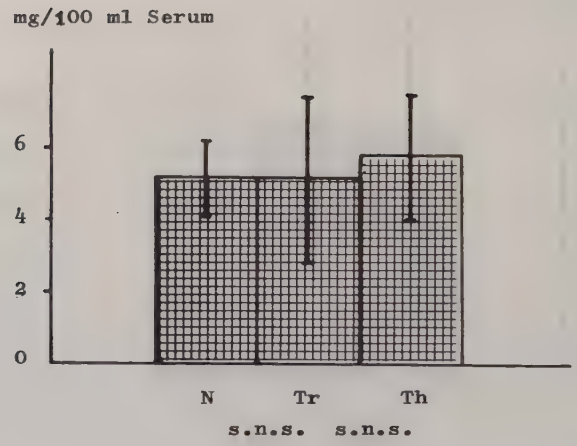


Abb. 15: Verhalten des an. Phos. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

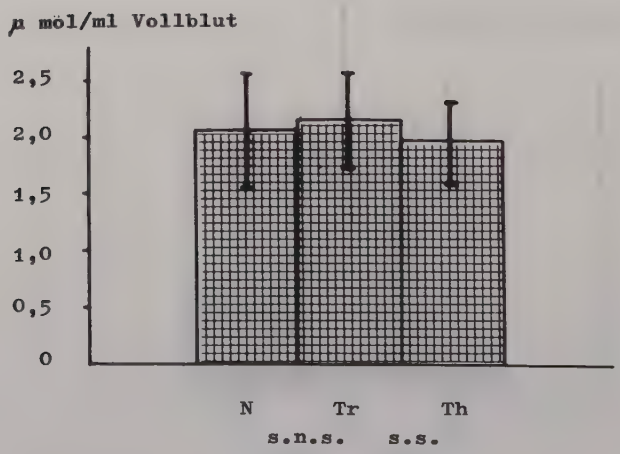


Abb. 16: Verhalten des 2,3 DPG von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

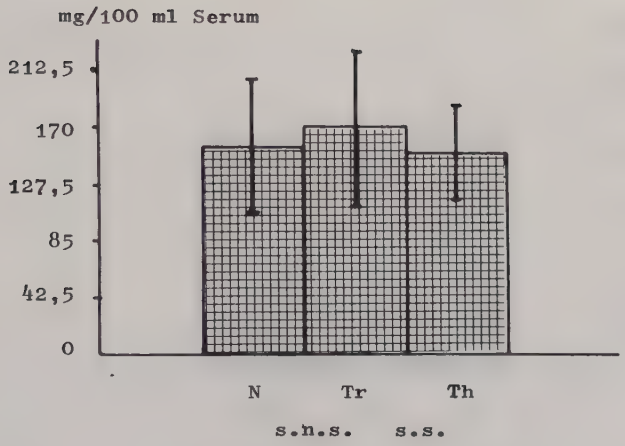


Abb. 17: Verhalten des Blutzuckers von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

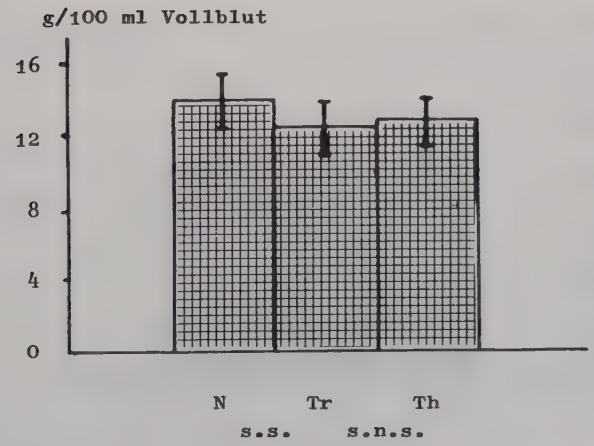


Abb. 18: Verhalten des Hb von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

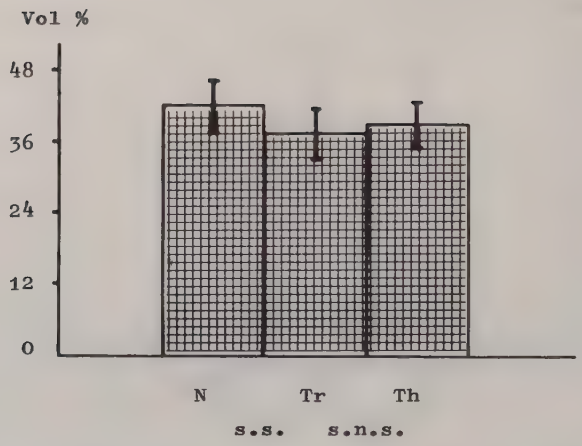


Abb. 19: Verhalten des Hk von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

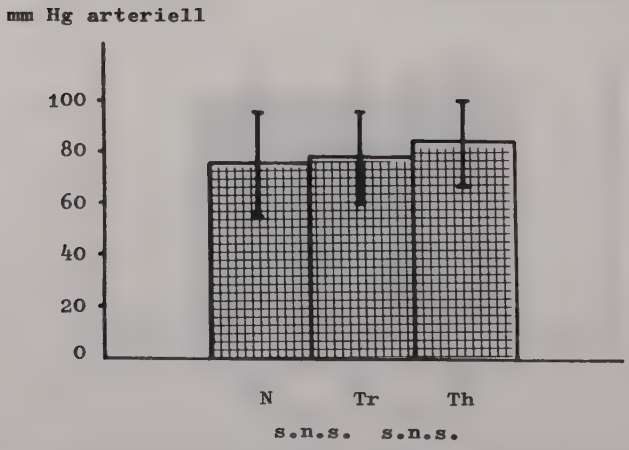


Abb. 20: Verhalten des pO_2 von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

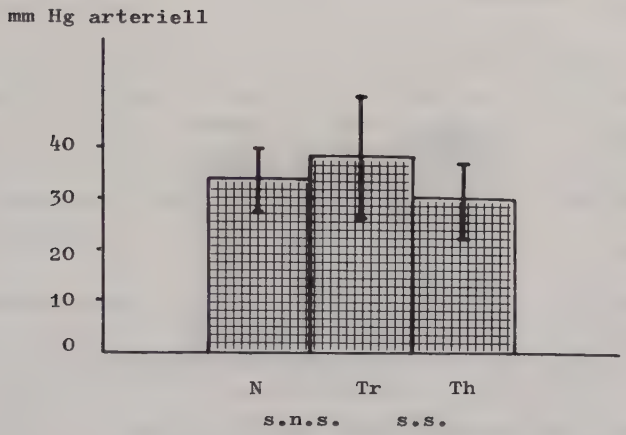


Abb. 21: Verhalten des pCO_2 von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

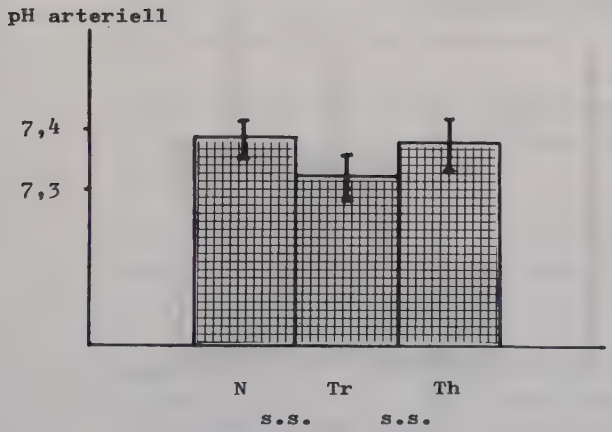


Abb. 22: Verhalten des pH von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

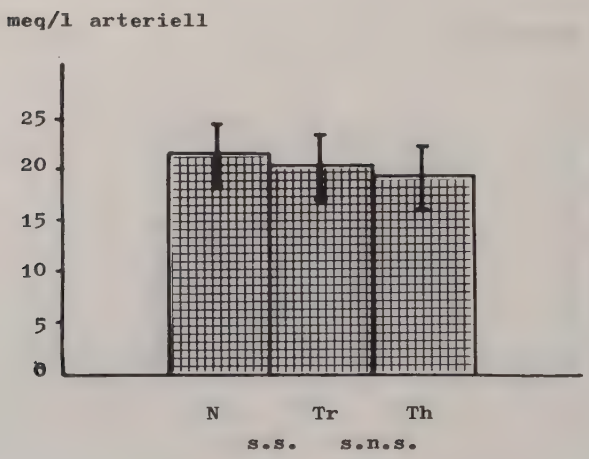


Abb. 23: Verhalten des St. Bic. von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

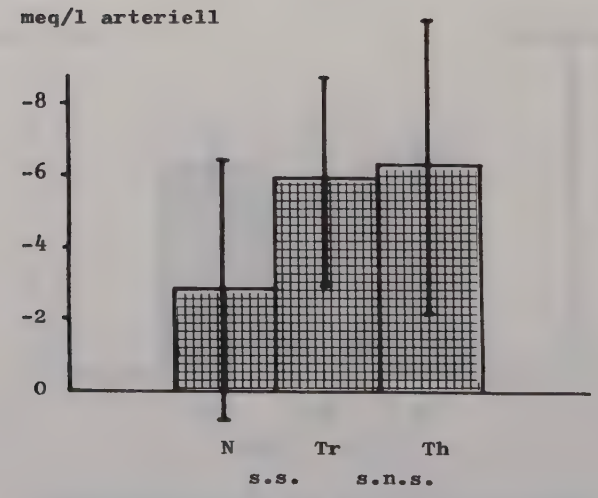


Abb. 24: Verhalten des Base Excess von Nullgruppe, Traumagruppe und Therapiegruppe.

VII. Tabellen

In den Tabellen 4, 5 und 6 sind die Einzelergebnisse und der statistische Vergleich zwischen der Nullgruppe (Gruppe I) und der traumatisierten Gruppe II zusammengefaßt.

In den Tabellen 7, 8 und 9 wird die traumatisierte Gruppe II mit der traumatisierten und therapierten Gruppe III verglichen.

Hierbei sind:

n_1, n_2, n_3: Anzahl der Versuchstiere der Gruppen I, II, III.

$\bar{x}_1$, s_1 : Mittelwert und Standardabweichungen der Gruppe I (nicht behandelt, nicht traumatisiert)

$\bar{x}_2$, s_2 : Mittelwert und Standardabweichungen der Gruppe II (traumatisiert, keine Therapie)

$\bar{x}_3$, s_3 : Mittelwert und Standardabweichungen der Gruppe III (traumatisiert und therapiert)

p : Irrtumswahrscheinlichkeit (Kenngröße des t-Tests) Bei Werten, die 0,05 überschreiten, liegt keine Signifikanz vor.

V : Kenngröße des Aspin-Tests. Bei Werten, die zwischen -1,64 und +1,64 liegen, besteht keine Signifikanz.

F : Kenngröße des F-Tests. Bei Werten, die 1,51 übersteigen, ist der t-Test nicht anwendbar. Dies wird in den Tabellen durch - gekennzeichnet.

Parameter, die signifikante Veränderungen aufwiesen, sind unterstrichen.

Tab. 4: Einzelergebnisse der Enzymwerte. Darstellung und statistischer Vergleich der Gruppen I und II.

Enzyme	Einheit	n_1	n_2	$\bar{x}_1$	±	s_1	$\bar{x}_2$	±	s_2	P	V	F
MDH	(mU/ml)	40	42	456	±	156	826	±	424	-	-5,61	7,31
Aldolase	(mU/ml)	40	42	7,7	±	2,22	11,8	±	3,30	-	-7,05	2,20
CK	(mU/ml)	40	42	141	±	119	544	±	292	-	-8,67	6,03
α-HBDH	(mU/ml)	40	42	45	±	19,8	50	±	34,0	-	-0,85	2,99
LDH	(mU/ml)	40	42	116	±	47	118	±	65	-	-0,17	1,89
GOT	(mU/ml)	40	42	33	±	15	61	±	31	-	-2,95	4,21
GPT	(mU/ml)	40	42	20	±	8	32	±	11	-	-5,73	2,08
AP	(mU/ml)	40	42	17,0	±	8,6	18,6	±	6,5	-	-0,66	1,70
LAP	(mU/ml)	40	42	140	±	41	144	±	17	-	-0,46	5,30
ChE.	(mU/ml)	40	42	949	±	302	847	±	276	-	1,64	1,19

Tab. 5: Einzelergebnisse und statistischer Vergleich der Gruppen I und II für ATP, Pyr., Lac., an. Phos., 2,3 DPG, Blutzucker, Hb, Hk und Hämolyse.

Parameter	Einheit	n_1	n_2	$\bar{x}_1$	±	s_1	$\bar{x}_2$	±	s_2	P	V	F
ATP	(mg/100 ml)	40	39	17,0	±	3,1	15,3	±	2,3	-	2,84	1,77
Pyruvat	(mg/100 ml)	40	39	0,98	±	0,7	1,08	±	0,5	-	-0,71	2,08
Lactat	(mg/100 ml)	40	39	18,4	±	13,8	26,2	±	19,2	-	-2,21	1,92
an. Phos.	(mg/100 ml)	40	39	5,1	±	1,0	5,0	±	2,3	-	0,28	5,25
2,3 DPG	(µ Mol/ml)	40	39	2,2	±	0,56	2,3	±	0,44	-	-1,25	1,61
Blutzucker	(mg/100 ml)	40	39	157	±	48	172	±	65	-	-1,25	1,85
Hb	(g/100 ml)	40	42	14,4	±	1,4	13,0	±	1,5	0,000	4,00	1,26
Hk	(Vol. %)	40	42	43,1	±	4,3	39,1	±	4,7	0,000	4,07	1,24
Hämolyse	(mg/100 ml)	40	42	7,0	±	3,9	9,2	±	5,2	-	1,53	5,32

Tab. 6: Einzelergebnisse und statistischer Vergleich der Blutgasanalyse für die Gruppen I und II.

Parameter	Einheit	n_1	n_2	$\bar{x}_1$	±	s_1	$\bar{x}_2$	±	s_2	P	V	F
SO_2	(%)	40	39	92,7	±	8,0	90,0	±	10,9	-	1,30	1,86
pO_2	(mm Hg)	40	39	75,5	±	18,1	76,9	±	20,5	0,45	-0,35	1,28
pCO_2	(mm Hg)	40	39	34,2	±	6,7	37,7	±	12,3	-	-1,63	3,28
pH		40	39	7,39	±	0,08	7,33	±	0,09	0,001	3,45	1,25
Act. Bic.	(meq/1)	40	39	20,1	±	3,9	19,9	±	3,3	0,190	1,31	1,32
St. Bic.	(meq/1)	40	39	21,4	±	3,2	19,9	±	2,9	0,035	2,13	1,26
ges. CO_2	(m M/1)	40	39	21,1	±	4,0	20,1	±	3,6	0,23	1,19	1,24
korr.Bic.Konz. nach VAN SLYKE	(meq/1)	40	39	20,0	±	5,3	17,6	±	4,2	0,02	2,21	1,56
Buffer Base	(meq/1)	40	39	43,7	±	6,2	41,5	±	5,8	0,10	1,64	1,14
Base Excess	(meq/1)	40	39	-2,7	±	4,3	-5,8	±	3,5	0,01	2,43	1,51

Tab. 7: Einzelergebnisse der Enzymwerte. Darstellung und statistischer Vergleich der Gruppen II und III.

Enzyme	Einheit	n_2	n_3	$\bar{x}_2$	±	s_2	$\bar{x}_3$	±	s_3	P	V	F
MDH	(mU/ml)	42	45	826	±	424	872	±	358	0,57	-0,57	1,40
Aldolase	(mU/ml)	42	45	11,8	±	3,30	7,9	±	1,84	-	7,15	3,20
CK	(mU/ml)	42	45	544	±	292	384	±	199	-	3,08	2,14
α-HBDH	(mU/ml)	42	45	50	±	34,0	29	±	14,2	-	3,94	5,71
LDH	(mU/ml)	42	45	118	±	65	71	±	30	-	4,51	4,50
GOT	(mU/ml)	42	45	61	±	31	48	±	23	-	1,29	3,84
GPT	(mU/ml)	42	45	32	±	11	25	±	7	-	3,30	2,54
AP	(mU/ml)	42	45	18,6	±	6,5	21,0	±	10,4	-	-1,40	2,52
LAP	(mU/ml)	42	45	144	±	17	102	±	23	-	9,31	1,72
ChE.	(mU/ml)	42	45	847	±	276	1340	±	523	-	-5,63	3,57

Tab. 8: Einzelergebnisse und statistischer Vergleich der Gruppen II und III für ATP, Pyr., Lac., an. Phos., 2,3 DPG, Blutzucker, Hb, Hk und Hämolyse.

Parameter	Einheit	n_2	n_3	$\bar{x}_2$	±	s_2	$\bar{x}_3$	±	s_3	P	V	F
ATP	(mg/100 ml)	42	41	15,3	±	2,3	17,0	±	2,7	0,002	-3,21	1,36
Pyruvat	(mg/100 ml)	42	41	1,08	±	0,5	0,84	±	0,3	-	2,56	2,22
Lactat	(mg/100 ml)	42	41	26,2	±	19,2	13,2	±	8,0	-	4,28	5,71
an. Phos.	(mg/100 ml)	42	41	5,0	±	2,3	5,6	±	1,8	-	-1,51	1,52
2,3 DPG	(µ Mol/ml)	42	41	2,3	±	0,44	2,1	±	0,38	0,02	2,31	1,32
Blutzucker	(mg/100 ml)	42	41	172	±	65	152	±	33	-	1,89	3,78
Hb	(g/100 ml)	42	45	13,0	±	1,5	13,4	±	1,2	-	-1,50	1,98
Hk	(Vol. %)	42	45	39,1	±	4,7	40,5	±	3,3	-	-1,60	1,98
Hämolyse	(mg/100 ml)	42	45	13,7	±	21,5	9,7	±	7,1	-	1,20	9,10

Tab. 9: Einzelergebnisse und statistischer Vergleich der Blutgasanalyse für die Gruppen II und III.

Parameter	Einheit	n_2	n_3	$\bar{x}_2$	±	s_2	$\bar{x}_3$	±	s_3	P	V	F
SO_2	(%)	42	41	90	±	10,9	92,7	±	7,5	-	-1,29	2,11
pO_2	(mm Hg)	42	41	76,9	±	20,5	82,4	±	16,1	-	-1,34	1,61
pCO_2	(mm Hg)	42	41	37,7	±	12,3	29,5	±	7,1	-	3,71	2,92
pH		42	41	7,33	±	0,09	7,38	±	0,11	0,01	-2,50	1,36
Act. Bic.	(meq/l)	42	41	19,9	±	3,3	17,0	±	3,4	0,008	2,70	1,05
St. Bic.	(meq/l)	42	41	19,9	±	2,9	19,0	±	3,1	0,19	1,29	1,20
ges. CO_2	(m M/l)	42	41	20,1	±	3,6	17,8	±	3,5	0,006	2,83	1,03
korr.Bic.Konz. nach VAN SLYKE	(meq/l)	42	41	17,6	±	4,2	16,5	±	4,9	0,28	1,07	1,33
Buffer Base	(meq/l)	42	41	41,5	±	5,8	41,9	±	4,6	-	-0,29	1,58
Base Excess	(meq/l)	42	41	-5,8	±	3,5	-6,3	±	4,4	-	0,50	1,59

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Aspin, A.A.:
Tables for use in comparisons whose accuracy involves two variances separately estimated.
Biometrica 36, 290 (1949)

2. Astrup, P.:
Depence of oxyhemoglobin dissociation and intraerythrocytic 2,3 DPG on acid base status of blood.
II. Clinical and experimental studies.
ADV. EXP. MED. BIOL. 6, 67 - 79 (1970)

3. Benesch, R., Benesch, R.E.:
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 26, 162 (1967)

4. Benesch, R., Benesch, R.E.:
Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen relase by hemoglobin.
Nature 221, 618 (1969)

5. Benson, V.M., Mc Laurin, R.L., Foulkes, E.C.:
Traumatic Cerebral Edema.
Arch. Neurol. Vol 23 8, 179 - 186 (1970)

6. Bergmeyer, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse
3. Aufl., Weinheim/Bergstraße Verlag Chemie 1974

7. Bücher, Th. und Baum, P.:
Über den Plasmaspiegel von Stoffwechselfermenten.
Dtsch. Kongreß für ärztliche Fortbildung, Berlin 1958

8. Chanutin, A., Curnish, R.R.:
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys. 121 , 96 (1967)

9. Clasen, R.A., Cooke, P.M., Pandolfi, S. et al.:
Steroid-antihistamine-therapy in experimental cerebral edema.
Arch. Neurol. (Chic.) 13 , 584 - 592 (1965)

10. Delbrück, A., H. Schimassek, K. Burtsch und Th.Bücher:
Enzym-Verteilungsmuster in einigen Organen und in experimentellen Tumoren der Ratte und der Maus.
Biochem. Z. 331 , 297 - 311 (1959)

11. Dragon, K. und I. Pataky:
Enzym-Biopsie bei Schädeltraumen.
Zbl. Chir. 87 , 1636 - 1638 (1962)

12. Engel, K., Duc, G.:
Effect of lodoacetat and fluoride on the position of the hemoglobin oxygen dissociation curve of human whole blood.
Nature 219 , 936 (1968)

13. Funnel, H.S. und W.T. Oliver:
Proposed physiological function for plasma cholinesterase
Nature (Lond.) 208 , 689 (1965)

14. Galicich, J.H., French, L.A.:
Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery.
Amer. Practit. 12 , 169 - 174 (1961)

15. Garbus, J.:
Serum malate dehydrogenase isoencymes as indicators of severe cellular injury.
Clin. chim. Acta. 35 , 502 - 504 (1971)

16. Girke, W., Lieske, V.:
Pathophysiologie und Therapie des Hirnödems
Med. Kin. 69 , 1 - 11 (1974)

17. Harrison, M.J.G., Brownhill, D., Lewis, P.D. et al.:
Cerebral edema following carotid artery ligation in the gerbil.
Arch. Neurol. 28 , 389 - 391 (1973)

18. Hausdörfer, J., W.Heller, H.Junger, P.Oldenkott and Ch.Stolz:
Changes of metabolism detected after head injury in patients and rats.
Resuscitation 2 , 261 - 273 (1973)

19. Heisler, N. und R. Schorer:
Eine graphische Darstellungsweise des Säure-Basen-Haushaltes zur quantitativen Therapie seiner Störungen.
Anaesthesist. 19 , 93 - 101 (1970)

20. Heller, W. und P. Oldenkott:
Die Enzymdiagnostik bei traumatisch bedingten Hirn-Erkrankungen
Acta neurochir 20 , 299 - 308 (1969)

21. Heller, W.:
Zur Pathobiochemie des traumatischen Schocks, unter besonderer Berücksichtigung des isolierten und kombinierten Schädel-Hirn-Traumas.
In: Schädel-Hirn-Trauma.
2. Ebinger Anaesthesie-Symposium 14. April 1973
Wissenschaftliche Informationen Fresenius
Beiheft 1, 20 - 33 (1973)

22. Heller, W., Ch.Stolz und P.Oldenkott:
Enzymuntersuchungen bei traumatisch bedingten Hirnverletzungen und bei Hirntumoren.
Hoppe - Seylers Z. physiol. Chem. 353 , 772 (1972)

23. Henley, K.S., Sorensen, O. and Pollard, H.M.:
Some enzymatic properties of suspensions of parenchymatous liver cells.
Nature, Lond. 184 , 1400 (1959)

24. Hewritz, B.S. und Wolfson, S.K.:
Brain lactate in anoxia and Hypothermia: Relation to brain viability.
Exp. Neurol. 23 , 426 - 434 (1969)

25. Hoar, R.M.:
Anesthesia in the guinea pig.
Federation Proceedings Vol. 28 4 , 1517 - 1521 (1969)

26. Kaltiala, E.H., E.S. Heikkinen, N.T. Kärki and T.K.I. Larmi:
Cerebrospinal fluid and serum transaminase and lactic dehydrogenase after head injury.
Acta Neurol. Scand. 44 , 124 - 129 (1968)

27. Klatzo, J., J.Miquel and R.Otenasek:
The application of flurescin labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain.
Acta Neuropath. 2 , 144 - 160 (1962)

28. Klatzo, J.:
Pathophysiological aspects of brain edema
In: Steroids and brain edema
ed. by H.J. Reulen, K. Schürmann Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 1 - 8

29. Klingler, M.:
Das Schädel-Hirn-Trauma
Stuttgart: Thieme (1968)

30. Kulhanek, V. und V. Mastny:
Die Aldolaseaktivität in der cerebrospinalen Flüssigkeit nach intrakranialen Verletzungen.
Mschr. Unfallheilk. 9, 365 - 369 (1963)

31. Leonhardt, H.:
Histologie und Zytologie des Menschen.
Stuttgart: Thieme 1969 2. Aufl.

32. Lewin, M.G., H.M. Pappins and R.R. Hansebout:
Effects of Steroids Associated with Injury of the Spinal Cord.
In: Steroids and Brain edema ed. by H.J. Reulen, K. Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 101 - 112

33. Long, D.M., Maxwell, R.E. and L.A. French:
The Effect of Glucosteroids upon Experimental Brain Edema.
In: Steroids and Brain Edema, ed. by H.J. Reulen, K. Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 65 - 76

34. Markoff, N.G.:
Leberfunktionsproben und ihre Bewertung
Österreichische Ärztezeitung 7, 658 - 666 (1965)

35. Maxwell, R.E., D.M. Long and L.A. French:
The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema.
J. Neurosurg. 34, 477 - 487 (1971)

36. Maymann, C.J., P.D. Gatfield and B.M. Brechenridge:
The glucose content of brain in anaesthesia.
J. Neurochem. 11, 483 - 487 (1964)

37. Mezel, E. and W.E. Zimmermann:
Changes of oxygen pressure, acid-base balance metabolites and electrolytes in cerebrospinal fluid and blood after cerebral injury.
Acta Neurochir. 25, 177 - 188 (1971)

38. Müke, R.:
Prophylaxe und Therapie des nicht unfallbedingten Hirnödems.
Internist. prax. 15, 155 - 158 (1975)

39. Osterholm, J.L., J. Bell, R. Myer and J. Pyenson:
Experimental effects of free serotonin on the brain and its relation to brain injury.
Part I : The neurological consequences of intracerebral serotonin injections.
Part II : Trauma induced alterations in spinal fluid and brain.
Part III: Serotonin induced cerebral trauma.
J. Neurosurg. 31, 408 - 421 (1969)

40. Pappius, H.M.:
Effects of steroids on cold injury edema.
In: Steroids and Brain Edema,
ed. by H.J. Reulen, K. Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972, 57 - 63

41. Rabow, L., B. Hebbe and G. Lieden:
Enzyme analysis for evaluating acute head injury
Acta Chir. scand. 137, 305 - 309

42. Rapoport, S.T., Hori, M., Klatzo, I.:
Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier.
Science 173 , 1026 - 1028 (1971)

43. Rasmussen, T., D.R. Gulati:
Cortisone in the treatment of postoperative cerebral edema.
J. Neurosurg. 19 , 535 - 544 (1962)

44. Richterich, R.:
Enzymstoffwechsel
In: Klinische Pathophysiologie
hersg. von Siegenthaler, W.
2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973 , 169 - 188

45. Schmidt, E. und F.W. Schmidt:
Über Enzym-Muster im Serum und in menschlichen Geweben.
In: European Symposion on medical enzymology.
Milano 1960 Proceedings.
Basel, New York: Karger 1961 , 100 - 118

46. Schmidt, E., F.W. Schmidt:
Enzym-Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Enzymolog. biol. chlinica 3 , 1 - 52 (1963)

47. Schmidt, K., Stunkat, R., Heller, W.:
Bestimmung der Hämolyse nach einer neuen Mikromethode bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine.
Med. Welt 25 , 98 - 102 (1974)

48. Schweizer, O., Howland, W.S.:
Prognostic significance of high lactate levels.
Anesth. and Analg. 47 , 383 (1968)

49. Seitz, H.D., M. Hirschauer, E.Mezel, H. Schrader, W.E. Zimmermann, J.U. Krainick und F. Mundinger: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zur Hirndurchblutung beim Schädel-Hirn-Trauma.
Neurochirurgia 15 , 201 - 209 (1972)

50. Siegel, B.A., R.K. Studer and E.J. Potchen: Effect of dexamethasone on triethyl tin induced brain edema and the early edema in cerebral ischemia.
In: Steroids and brain edema
ed. by H.J. Reulen, K. Schürmann
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972 , 113 - 121

51. Siggard - Andersen, O. et al.: Oxygen linked hydrogen ion binding of human hemoglobin. Effect of carbone dioxide and 2,3 Diphosphoglycerate.
Scand. J. Chir. Lab. Invest. 29 , 303 (1972)

52. Singer, R.B., Hasting, A.B.: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood.
Medicine (Baltimore) 27 , 223 (1948)

53. Singh, B., I.D. Singh and G. Singh: Evaluation of cerebrospinal fluid glutamicoxaloacetic transaminase activity in patients of head injury.
Indian J. Physiol. Pharmacol. 4 , 68 - 75 (1966)

54. Smith, D.R., T.B. Ducker and L.G. Kempe: Experimental in vivo microcirculatory dynamics in brain trauma.
J. Neurosurg. 30 , 664 - 672 (1969)

55. Smith, S.E., K.F. Cammack, M.E. Dodds and G.J. Curry:
Glutamic oxalacetic transaminase in the evaluation of acute injury to the head.
Am. J. Surg. 99 , 713 - 716 (1960)

56. Szasz, G., E.-W. Busch:
Organspezifierung einer erhöhten Kreatinkinase-Aktivität im Serum.
In: Fortschritte der klinischen Chemie.
Enzyme und Hormone.
hersg. von E. Kaiser
Verlag der Wiener Medizinischen Akademie
Wien 1972 , 163

57. Tedeschi, S.G.:
Cerebral injury by blunt mechanical trauma, special references to the effects of repeated impacts of minimal intensity.
Observations on experimental animals.
Arch. Neurol. Psychiat. 53 , 333 (1954)

58. Tower, D.B. and D.MC. Eachern
Acetylcholine and neuronal activity. I. Cholinesterase patterns and acetylcholine in the cerebrospinal fluids of patients with craniocerebral trauma.
Canad. J. Biochem. 27 , 105 - 119 (1949)

59. Vitek, V. and Cowley R.A.:
Blood lactate in the prognosis of various forms of shock.
Am. Surg. 173/2 , 308 - 313 (1971)

60. Wakim, K.G. and G.A. Fleisher:
The effect of experimental cerebral infarction on transaminase activity in cerebrospinal fluid and infarcted tissue.
Proc. Mayo Clin. 31 , 391 - 399 (1956)

61. Weil, M.H., Afifi, A.A.:
Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circulation 41 , 989 (1970)

62. Zupping, R.:
Cerebral acid-base and gas metabolism in brain injury.
J. Neurosurg. 33 , 498 - 505 (1970)

LEBENSLAUF

Am 15. Februar 1951 wurde ich, Walter Reichert, als Sohn des Kaufmanns Walter Reichert und der Ruth, geb. Braun, in Weil im Schönbuch geboren.

Nach fünf Grundschuljahren in Weil im Schönbuch besuchte ich für ein Jahr die Realschule in Böblingen.

Am 2. Mai 1963 wechselte ich in das Kepler-Gymnasium Tübingen über, wo ich am 12. Juni 1970 das Abitur ablegte.

Am 1.10.70 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und am 30.9.71 wieder entlassen.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich in Freiburg mit dem Studium der Humanmedizin und wechselte zum Sommersemester 1972 nach Tübingen über.

Hier bestand ich am 2. April 1973 das Vorphysikum und am 29. März 1974 das Physikum.

Am 25. März 1975 bestand ich den ersten, am 31. März 1977 den zweiten und am 26. April 1978 den dritten Teil des medizinischen Staatsexamens.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg